REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ER DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE MÉDÉA

MÉMOIRE

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En : Science de la Nature et de la Vie

Spécialité : Immunologie et Maladies infectieuses

Analyse de l'expression plasmatique du monoxyde d'azote chez des patients atteints de la broncho-pneumopathie : « Association au profil clinique »

BOUCHOU Meriem **REGUIEG Naila**

Soutenu publiquement le : 18/9/2017. Devant le jury composé de :

Membre	Nom	Grade	Université
Promotrice	DOUAOUI Sanaa	MAA	Dr Yahia Farés MÉDÉA
Présidente	BENAMARA.R	MAA	Dr Yahia Farés MÉDÉA
Examinateur	MEDDAH .B	MAB	Dr Yahia Farés MÉDÉA

2017/2018

Remerciements

A Allah

Le Tout Puissant

Qui nous a guidés dans le bon chemin

Louanges et remerciements

Pour Sa clémence et Sa miséricorde

Tout d'abord, nous tenons à remercier énormément notre Professeur ***Monsieur OUMOUNA Mustapha*** *pour tous ses efforts et ses précieux conseils durant toutes ces années d'études, vous avez été et vous serez toujours un exemple à suivre.*

A Notre Promotrice et Enseignante

Madame : DOUAOUI Sanaa

En acceptant d'encadrer notre projet, c'était un grand honneur, de nous avoir accueillies avec bienveillance et nous avoir aidé afin de mener notre travail à bon port. Nous sommes très reconnaissantes de votre profonde gratitude, collaboration et soutient apportés à notre projet.

A Mesdames et Messieurs, les Membres du Jury :

Mme BANAMARA.R la présidente et Mr MEDDAH l'examinateur :

Nous vous remercions vivement pour votre présence et l'honneur que vous nous faites, tout en acceptant de juger ce projet, nous sommes très touchées par votre gentillesse et abnégation.

A tous nos Enseignants de la Faculté des Sciences de Médéa

Nous adressons un grand remerciement pour tous nos enseignants et leurs efforts qu'ils ont bien voulu nous prodiguer durant notre cursus universitaire afin de nous inculquer une formation de base et de qualité.

Nos remerciements au personnel administratif, à leur tête Monsieur le Recteur de l'Université Yahia Fares de Médéa.

Nous exprimons notre reconnaissance envers les patients qui ont accepté de participer aux différentes études menées dans ce travail, tout en souhaitant un prompt rétablissement et de jours meilleurs.

Sans oublier, l'ensemble des Pneumologues qui ont accepté de contribuer au rassembler les patients.

Veuillez accepter l'expression de notre dévouement, notre profond respect et notre reconnaissance

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail aux êtres les plus chers de mon cœur a :

Ma très chère mère Hadia

Affable, honorable, aimable : tu présentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfanceet même à l'âge adulte.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon père Mohammed

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours en pour vous. Rien au mode ne vaut les efforts fournissent jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A mon cher mari Amine

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin. Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises. Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A mon cher frère Tarek, son épouse Samira et leurs petits enfants Serine et Malik

Mon cher frère qui m'est le père et la mère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Mon ange gardien et mon fidèle accompagnant dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A ma chère belle mère Ghania et mon beau père Noureddine

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille. En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite

A tous les membres de la famille BOUCHOU et BOUMAAZA

A mes oncles, mes tantes, tous mes cousins et cousines et autres membres de ma famille de toutes les agréables tranches de vie

Ainsi, je le dédié a mes chères amies :Amina, Fadéla, Fethia , Lumdilla et Maya,

A ma binôme « Naila » avec la quelle j'ai partagé mes moments de joie et de tristesse.

A toute la promotion de SNV 2017 de l'université de Dr Yahia Farès « Médéa ».

Enfin, je le dédié à tous ce que je connais et que me connaissent de prés ou de loin.

À mes très chers Parents

Okba-Cherif et Fairouz

À qui je dédie ce travail, je vous remercie pour l'amour et le soutien que vous m'avez toujours apporté. Vous serez toujours le modèle à suivre concernant la détermination, l'honnêteté, la bonté, la patience et le dévouement. Merci d'être tout simplement mes parents. C'est à vous que je dois cette réussite et quoi que je fasse, je ne pourrai jamais assez vous remercier. Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie.

À mes Frères Riadh et Chakib :

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de L'affection que je porte pour vous. Merci pour vos soutiens et vos encouragements. Tous mes vœux de bonheur, santé et de prospérité.

A ma Sœur Houria :

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments d'amour et d'affection. Merci pour ton encouragement. Mes souhaits d'une vie pleine de joie, de bonheur et de bonne santé.

À ma famille REGUIEG et BOUCHENAFA

Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez accordé et en reconnaissance des encouragements durant toutes ces années. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A tous mes amis

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble.

A tous mes proches et tous mes miens Je dédie ce modeste travail

NAILA

RÉSUMÉ :

La BPCO est une maladie respiratoire chronique lentement progressive liée au tabagisme, son évolution est marqué par des décompensations peuvent engager le pronostic vital du malade et nécessitent une hospitalisation en réanimation.

Le but de notre travail est d'évaluer l'intérêt du dosage des nitrites résiduels et déterminer leur rôle dans la physiopathologie de la maladie.

Nous avons fait une étude cas-témoins (45 patients atteints de BPCO et 10 personnes indemnes) afin de doser le taux de monoxyde d'azote par l'utilisation d'une technique colorimétrique (méthode Griess A et B) et ce dosage est réalisé au spectrophotomètre à une longueur d'onde de λ=543nm.

On a démontré une différence significative entre le taux d'expression des nitrites résiduels chez les malades et les témoins avec P value=0.0009 et cela suggère que le NO peut contribuer à la physiopathologie de la BPCO. Nous avons aussi réalisé une série d'analyses d'association entre le taux d'expression du NO et d'autres paramètres clinico-biologiques (IMC, GOLD, CRP….).

Nous avons constaté que le taux des nitrites résiduels élevé est associé au stade sévère de la pathologie qu'aux exacerbations.

Au final, on peut conclure que le NO pourrait être un bon marqueur pro-inflammatoire au cours de la BPCO et aussi un bio-marqueur essentiel d'évaluer la sévérité de la maladie.

Mots clés :

- BPCO
- Monoxyde d'azote
- Sévérité

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAT : α1-antitrypsine

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMP : Adénosine monophosphate

ATP: Adénosine triphosphate

B.O.D.E.: Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CaM : Calmoduline

CAT : COPD Assessment Test

CD: Cellules dendritiques

CRP : C-réactive proteine

CSI : Corticostéroïdes inhales

CVF : Capacité vitale forcée

CVL : Capacité vitale lente

CXCL : Chimiokine ligand de type C-X-C

DO: Densité optique

EDRF: Endothelium derived relaxing factor

EFR : Exlporations fonctionnelles respiratoires

eNOS : Endothelial NO synthase

FAD: Flavine dinucléotide

FMN: Flavine mononucleotide

GH: Growth Hormone

GnRH: Gonadotropine Releasing Hormone

GOLD : Initiative Globale pour les maladies chroniques obstructives du poumon

GST : Glutathion S transférase

HIV : Virus de l'immunodéficience humaine

HO1 : Hème oxygénase 1

HTAP: Hypertension artérielle pulmonaire

IFNγ : Interféron gamma

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IMC : Indice de masse corporelle

iNOS : inductible Nitric Oxide Synthas

KcL : Chlorure de potassium

Kh_2Po_4: Phosphate de monopotassium

KPa : Kilo pascal

LABA : Long acting beta2-adrenergic receptor agonists

LAMA: Long-acting muscarnic acetylcholine receptor agonists

LBA: Lavage broncho-alvéolaire

LH: Luteinizing Hormone

L-NMMA : L-N-MonoMéthyl-Arginine

LPS : Lipopolysaccharide

LT : Lymphocyte T

MEC : Matrice extracellulaire

MMP: Métalloprotéases matricielles

mM.R.C: Medical Research Council modifiée

M.S.P.R.H : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

Nacl : Chlorure de sodium

NADPH: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NANC: Système non-adrénergique non cholinergique

NaOh : Hydroxyde de sodium

Na_2HPO_4 :Hydrogénophosphate de sodium

NF-κB: Nuclear Factor-κB

NK: Natural killer

nNOS: neuronal NO synthase

NO: Monoxyde d'azote

NO_2^-: Nitrite

O.M.S : Organisation Mondiale de la Santé

$PaCO_2$: Pression artérielle en gaz carbonique

PaO_2 : Pression artérielle en oxygéne

PBS : Phosphate-buffered saline

PNN: Polynucléaires neutrophiles

RLO : Radical libre oxygéné

ROS : Espèces réactives dérivées de l'oxygène

SABA : Short-acting beta2-adrenergic receptor agonists

SAMA : Short-actnig muscarnic acetylcholine receptor agonists

SAO2 : Saturation en oxygéne

SOD : SuperOxyde dismutase

TGF- β: Transforming growth factor β

Th1: T helper 1

TIMP : Inhibiteur tissulaire des métalloprotases

TNF- α : Tumor necrosis factor α

Treg : Lymphocyte T régulateur

V.E.M.S. : Volume Expiratoire Maximal à la première Seconde

VIP : Vasoactive intestinal peptide

VNI : Ventilation non invasive

VRS : Virus réspiratoire syncytial

LISTE DES FIGURES

Figure1 :L'emphysème centrolobulaire et panlobulaire.....14

Figure 2 : Le rôle des macrophages 15

Figure 3 : Immunopathologie de la BPCO.....16

Figure 4 : Courbe étalon du dosage du NO selon la méthode de Griess modifiée 28

Figure 5 : La démarche expérimentale…….30

Figure 6 : La Répartition selon l'âge…….....32

Figure 7 : Consommation du tabac 32

Figure 8 : Durée de consommation du tabac.....33

Figure 9 : Stades de la BPCO……...34

Figure 10: Analyse des résultats du dosage de la CRP sérique chez les patients BPCO…….35

Figure 11 : L'analyse de l'expression de la teneur du NO entre les malades et les témoins...….36

Figure 12: L'analyse de l'expression du NO chez les patients BPCO en fonction de l'IMC……38

Figure 13 :L'analyse de l'expression du NO en fonction de la classification du GOLD……..40

Figure 14 : L'analyse de comparaison entre la teneur du NO chez les sujets BPCO en état stable et ceux en exacerbation……..42

Figure 15 : L'analyse de l'expression du taux NO en fonction de la durée de consommation du tabac……...44

Figure 16 : L'analyse de l'expression de la CRP entre les patients BPCO en exacerbation et ceux en état stable ……..46

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N°1 : Classification de la BPCO en stades de sévérité……..7

Tableau N°2 : Nouvelle classification de la BPCO…….8

Tableau N° 3: Echelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council (mMRC)……9

Tableau N° 4 : Calcul de l'index BODE…….....9

Tableau N°5 : Données cliniques des patients……...31

Tableau N°6 : Calcul de l'IMC 34

Tableau N°7: Comparaison de l'expression de la teneur du NO entre les patients atteints de BPCO et le groupe contrôle ……...…...36

Tableau N°8 L'expression du NO chez les patients BPCO en fonction de l'IMC ……..……..38

Tableau N°9: L'expression du NO en fonction de la classification GOLD …….….40

Tableau N°10: Comparaison entre la teneur du NO chez les sujets BPCO en état stable et ceux en exacerbation……...42

Tableau N°11: L'expression du taux du NO en fonction de la durée de consommation du tabac.44

Tableau N°12: Comparaison de l'expression de la CRP entre les patients en exacerbation et ceux en état stable……...46

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : L'alpha 1 antitrypsine AAT

Annexe 2 : Polymorphismes géniques

Annexe 3 : Taux de mortalité en fonction du score BODE

Annexe 4: Score CAT (COPD assessment test)

Annexe 5: Explorations fonctionnelles respiratoires

Annexe 6 : Diagnostic différentiel

Annexe 7 : Traitements médicamenteux

Annexe 8 : Sites d'expression et rôles des NOS

Annexe 9 : Matériel non biologique

Annexe 10: Fiche de renseignement BPCO

RECHERCHE BIBILIOGRAGHIQUE

CHAPITRE I :

I 1 GÉNÉRALITÉS

I.1.1. Définition……3
I.1.2. Epidémiologie 3
I.1.3. Etiologie 3
I.1.3.1 Prédisposition génétiques 3
I.1.3.2 Facteurs d'origines environnementales 4
I.1.3.2.1 Tabac 4
I.1.3.2.2 Exposition professionnelles à des substances chimiques 4
I.1.3.3 Les infections 5
I.1.3.4 Prématurité 5
I.1.3.5 Asthme et tuberculose 5
I.1.4. Symptômes 5
I.1.4.1 Toux et expectorations 5
I.1.4.2 La dyspnée 6
I.1.4.3 Autres symptômes 6
I.1.5. Exacerbations d'une BPCO 6
I.1.5.1 Les causes principales des exacerbations 7
I.1.6. Evaluation de la sévérité 7
I.1.6.1 L'ancienne Classification GOLD 7
I.1.6.2 La nouvelle Classification GOLD 8
I.1.6.2.1 Modified Medical Research Council mMRC 8
I.1.6.2.2 L'indice de BODE 9
I.1.6.2.3 Le score CAT 10
I.1.7. Diagnostic 10
I.1.7.1 Spirométrie 10
I.1.7.2 Examens complémentaires 10
I.1.7.2.1 Test de réversibilité aux bronchodilatateurs 10
I.1.7.2.2 Test de réversibilité aux corticoïdes 10
I.1.7.2.3 Radiographie pulmonaire 10
I.1.7.2.4 Mesure des gaz du sang artériel 11
I.1.7.2.5 Recherche d'un déficit en α-1-antitrypsine 11
I.1.7.3 Diagnostic différentiel 11
I.1.8. Traitement 11

I.1.8.1 Traitements médicamenteux 11
I.1.8.2 Traitements non médicamenteux 11
I.1.8.2.1 L'arrêt du tabac 11
I.1.8.2.2 Réhabilitation respiratoire 12
I.1.8.2.3 Activité physique 12
I.1.8.2.4 Vaccination contre la grippe 12
I.1.8.2.5 Vaccination contre le pneumocoque 12
I.1.8.2.6 Oxygénothérapie 12
I.1.8.2.7 Ventilation non invasive 12
I.1.8.2.8 Transplantation pulmonaire 12
I.2.LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA BPCO
I.2.1. la physiopathologie 13
I.2.2. L'emphysème 13
I.2.3. Immunopathologie de la BPCO 14
I.2.3.1 Phase d'initiation 14
I.2.3.2 Phase d'amplification et chronicité 16
I.2.4.Le stress oxydatif 17
I.2.4.1 système antioxydant du poumon 18
I.2.5. Auto-immunité et BPCO 19
I.2.6. BPCO : De l'atteinte pulmonaire à l'atteinte systémique 19
I.2.6.1 BPCO et dysfonction musculaire 19
I.2.6.2 BPCO et atteintes cardio-vasculaire 19
I.2.6.3 BPCO et atteintes intestinales 20
I.2.7. Mécanismes physiopathologiques de l'atteinte respiratoire 20
I.2.7.1 Déséquilibre de la balance protéase-antiprotéase. 20
I.2.7.2 Inflammation 20
I.2.7.3 Apoptose 20
I.3 MONOXYDE D'AZOTE
I.3.1Introduction……22
I.3.2.Propriétés physico-chimiques du NO ……...22
I.3.3Rôles du NO……...22
I.3.4 Synthèse du NO……22
I.3.4.1 NO synthases……22
I.3.4.1.1 NOS1 ou NOS neuronale (nNOS)……..23

I.3.4.1.2NOS2 ou NOS inductible (iNOS)……23

I.3.4.1.3 NOS3 ou NOS endothéliale (eNOS)……...23

I.3.5 Rôles physiologiques du NO……24

I.3.5.1 NO et le sang……..24

I.3.5.2 rôle du NO dans le système immunitaire……...24

I.3.6 NO et physiologie du système respiratoire……24

I.3.6.1 NO et système non adrénergique non cholinergique……..24

I.3.6.2 NO et relaxation du muscle lisse bronchique……25

I.3.6.3 NO et sécrétion de mucus……...25

I.3.7 Rôle du NO dans la physiopathologie de la BPCO……...25

CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES

II.1. Matériels 27

II .1.1 Matériels biologiques 27

II .1.1.1 Le sang.....27

II .1.1.2Le plasma.....27

II .1.2 Matériels non biologiques 27

II .2. Méthodes 27

II .2.1 Préparation du PBS.....27

II .2.2 Dosage du monoxyde d'azote 28

II.2.2.1 Principe……28

II.2.2.2 Mode opératoire……28

II.2.3 Démarche expérimentale……..29

CHAPITRE III : Résultats et discussion 31/48

CHAPITRE IV: Conclusion……..49

BIBILIOGRAPHIE

ANNEXES

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les poumons représentent une interface importante entre l'organisme et le monde extérieur, ils sont donc en première ligne en ce qui concerne l'effet de divers polluants, que ceux-ci se présentent sous forme de gaz ou de particules en suspension dans l'air.

Parmi les pathologies atteignant les poumons, la Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) qui représente) qui représente un problème majeur de santé publique.

Dans le monde, elle est en augmentation constante depuis 20 ans avec plus de 44 millions de malades. Cette pathologie est lourde en termes économique et social.

C'est en effet une maladie chronique, fréquente, largement sous-diagnostiquée qui nécessite une prise en charge médicale sérieuse. L'exposition tabagique constitue le principal facteur à l'origine de la maladie, mais il existe plusieurs mécanismes qui ont pu être mis en évidence.

Le rôle des radicaux libres de l'oxygène dans le processus de destruction de la paroi alvéolaire, qu'ils soient d'origine exogène avec la fumée de cigarette, ou endogène, est aujourd'hui bien documenté, conduisant au concept de stress oxydatif. Parallèlement, un rôle des espèces réactives de l'azote a été évoqué, en particulier le monoxyde d'azote (NO) produit par les NO synthases (NOS).

La mise en évidence d'une augmentation du NO chez les patients présentant une BPCO et d'une expression accrue de certaines NOS dans le poumon emphysémateux, lui suggèrent un rôle important dans la physiopathologie de la maladie.

Le diagnostic et le suivi de la BPCO est principalement basé sur des tests cliniques à l'exemple la spirométrie, ces tests restent fiables mais non spécifiques et très subjectifs.

C'est ce qui nous pousse à chercher et à mettre en évidence des marqueurs pro-inflammatoires sériques qui nous permettre de mieux gérer la prise en charge des patients ; et voir le rôle important du NO, au cours de cette maladie nous allons évaluer son expression en systémie.

Dans ce contexte, la problématique posée est :

Peut on considérer le NO comme marquer pro-inflammatoire pronostic permettant le suivie des patients atteints de la BPCO ?

L'objectif principal de notre étude est d'estimer le taux d'expression du NO en systémie chez les patients atteints de la BPCO et son implication dans le processus inflammatoire.

Pour cela nous avons organisé le travail en trois principales parties:

1. Une analyse général du profil clinico-biologique des sujets recrutés (âge moyen, sévérité GOLD, historique tabagique, CRP ……..).
2. Une étude cas-témoins pour l'analyse des résultats du dosage des nitrites résiduels chez des patients BPCO et une série des sujets sains.
3. Extrapolation des résultats du dosage du NO sur le profil clinico-biologique des patients étudiés

GÉNÉRALITÉS

1. Définition :

La Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive est une maladie inflammatoire chronique du poumon se traduisant par une obstruction progressive et non réversible des bronches, incluant bronchite chronique et emphysème.

La limitation des débits aériens est caractérisée par une inflammation chronique des petites voies aériennes conduisant à l'obstruction de la lumière bronchique et, à terme à la destruction du parenchyme pulmonaire menant à l'emphysème (élargissement anormal et permanent des espaces aériens au–delà des bronchioles terminales associé à une destruction des parois alvéolaires). (Gaëlle ;2014).

L'obstruction bronchique est mise en évidence par la spirométrie qui permet la mesure du souffle. La BPCO se définit par un rapport volume expiratoire maximum seconde/capacité vitale forcée (VEMS/CVF) inférieur à 70%, appelé rapport de Tiffeneau. Lorsqu'il est diminué, il y a syndrome obstructif qui peut-être lié à un asthme ou à une BPCO. On demande alors au patient d'inhaler un bronchodilatateur : si le rapport de Tiffeneau revient dans la normale alors c'est un asthme sinon, c'est une BPCO.L'obstruction bronchique n'est pas totalement réversible.

2. Épidémiologie :

Selon les données de l'OMS en 2008,210 millions de personnes étaient atteintes de BPCO (représentant une prévalence de 4 à 10%).Cette prévalence est en constante augmentation. En effet, la BPCO est actuellement la cinquième cause de mortalité dans le monde, mais devrait atteindre, d'ici 2020 le troisième rang juste après les maladies cardiaques et cérébro-vasculaires (Murray et al ;1997). (Lopez AD ;2006)

En Algérie,La BPCO reste encore une maladie sous diagnostiquée, sous-évaluée et sous-traitée, la prévalence est estimée à 4,9 % dans la wilaya d'Alger.(R.Khelafi ;2011).

3. Étiologie :

Les facteurs de risque incriminés dans la BPCO sont à la fois liés au patient et à l'environnement (GOLD ;2005).

3.1/Prédisposition génétiques :

Actuellement, bien que diverses pistes soient explorées, le seul facteur génétique démontré comme étant impliqué dans le développement de la BPCO est le déficit en α1antitrypsine(AAT). L'AAT est une enzyme appartenant à ma famille des serpines dont le rôle est d'inhiber l'action de l'élastase produite par les leucocytes (Gadek et al ;1981).

Dans le poumon,le déficit pour cette enzyme prédispose alors à l'apparition précoce d'emphysème (Eriksson S ;1965).(Annexe 1).

D'autres polymorphismes géniques ont été suggérés d'être impliqués dans le développement de la BPCO à l'exemple du gène codant de la Glutathion S-Transférase(GST), (Cheng et al.2004) et un polymorphisme du gène de l'Interleukine (IL-10) (Ekborn et al ;2008) (Annexe 2).

3.2/Facteurs d'origine environnementale :

3.2.1:Tabac :

La fumée du tabac est le facteur de risque le plus couramment décrit. (Chan-Yeung ;2007-Yin P ;2007). La prévalence de la BPCO est plus importante chez les fumeurs (Calverley ;2007-, Lund back ;2003). Selon le Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales, le tabagisme est un terme médical désignant l'intoxication aigue ou chronique provoquée par l'abus du tabac et par extension s'applique aux consommateurs de tabac en général. Deux types de tabagismes sont à prendre en considération : le tabagisme actif, caractérisant le fumeur direct de cigarette et le tabagisme passif (Gaëlle ;2014)

La grande majorité des cas d'emphysème pulmonaire est liée à la consommation active de tabac sous la forme de cigarettes dont la fumée est inhalée. La fumée de cigarette, composée d'une phase gazeuse et d'une phase goudron, contient de nombreuses substances toxiques. Parmi les composés contenus dans la fumée de cigarette, de nombreuses espèces radicalaires, en particulier des radicaux libres de l'oxygène et du monoxyde d'azote, semblent jouer un rôle de premier plan dans la physiopathologie de la BPCO en général et de l'emphysème en particulier. D'autres composés tels que le cadmium ont été également impliqués dans la pathogénie de la BPCO. Enfin, la nicotine par elle-même semble également capable d'interférer avec le développement pulmonaire puisque l'exposition de rats femelles à ce produit durant la gestation puis la lactation aboutit au développement de lésions similaires à un emphysème pulmonaire chez les ratons (Martiz ;2002)

En Algérie, selon l'enquête GATS(2010), la consommation de tabac à fumer est de 15% chez les personnes âgées de 15 ans et plus, elle est de 27% chez les hommes et de 2,5 % chez les femmes. L'enquête GSHS chez les jeunes de 13 à 15 ans réalisées en 2010 par le MSPRH donne un taux de consommation du tabac à fumer de 9,2%.

3.2.2 :L'exposition professionnelle à des substances chimiques :

Nombreuses sont les poussières, vapeurs, gaz et fumées présentes dans l'environnement professionnel qui peuvent entraîner une BPCO après exposition intense ou prolongée. L'exemple

des poussières de charbon et de leur impact sur la santé respiratoire des mineurs est très illustrant (GOLD ; 1998). Les biocombustibles utilisés par les femmes comme source d'énergie, explique en partie la forte prévalence de la BPCO des femmes non fumeurs au Moyen orient, en Afrique et en Asie (Chan-Yeung M ;2004).

3.3/Les infections :

Le fait de présenter de fréquentes infections respiratoires basses pendant l'enfance est considéré par l'OMS comme un facteur de risque de BPCO (WHO ;2006).Des antécédents infantiles d'infections sévères ont ainsi été associés à une diminution de la fonction pulmonaire et à une augmentation des symptômes d'atteinte respiratoire à l'âge adulte (Shaheen ;1995)Ainsi, un petit poids de naissance peut à la fois favoriser les infections virales dans l'enfance mais aussi une BPCO à l'âge adulte (GOLD ;1998) (Shaheen ;1995).

3.4/Prématurité :

Les personnes présentant une immaturité de leur système respiratoire (gestion, poids de naissance, etc.) peuvent également présenter un risque de développer cette pathologie. (Gayan et al ;2011)

3.5/Asthme et tuberculose :

La présence de l'asthme pourrait prédisposer une personne à la BPCO. Des interactions entre l'asthme et la BPCO ont été montrées. Il a été montré notamment, d'une part, que la présence de l'asthme est associée à une accélération de la diminution de la fonction pulmonaire chez les patients BPCO. (Ulrik CS ;1994).

La tuberculose pulmonaire a été associée à une accélération de la diminution de la fonction pulmonaire (Hnizdo et al ;2000). L'étude épidémiologique PLATINO réalisée en population générale dans 5 grandes villes d'Amérique du Sud a montré une très grande association entre la BPCO et une infection passée ou en cours, de tuberculose (Menezes et al ;2007)

4. Les symptômes :

4.1 / Toux et expectorations :

Les principaux symptômes se limitent longtemps à la présence d'une toux productrice quotidienne plutôt matinale associée à une expectoration. Ces symptômes de bronchite chronique doivent alerter notamment chez un individu fumeur et âgé de 40 ans et plus. Mais ils sont inconstants et souvent négligés par le fumeur. Et, il est important de rappeler que « l'existence d'une bronchite chronique n'est pas synonyme de BPCO : le pourcentage de patients atteints de

BPCO sans toux ni expectoration varie de 26 à 90% selon les études » (Giraud F et al ;2009) et (Escamilla R et al ;2013).

4.2 /La dyspnée :

La BPCO se caractérise par une dyspnée évoluant à bas bruit et longtemps négligée par le patient et son entourage. Elle apparaît à un stade plus avancé de la BPCO. D'abord présente à l'effort physique, elle connaît une aggravation progressive, limitant le patient dans ses activités quotidiennes, puis elle s'installe au repos. La dyspnée est un des facteurs principaux du handicap au cours de la BPCO altérant considérablement la qualité de vie. (Cahier II formation 2010).

4.3/Autres symptômes:

En plus de la dyspnée, de la toux et des expectorations,d'autres signes physiques et cliniques permettent schématiquement de distinguer deux grands morphotypes d'insuffisances respiratoire grave (Dr. Salim Trad et al ;2013)

→ Blue bloater :

- Patient en surpoids, cyanosé, hyperhémié
- La toux et l'expectoration sont au 1er plan
- Les lésions de BPCO sont prédominantes

→ Pink puffer :

- Patient maigre, longiligne, peu ou pas encombré, sans cyanose, dont le thorax distendu et l'ampliation thoracique faible
- La dyspnée est au 1er plan
- Les lésions emphysémateuses sont prédominantes.

5. Exacerbation d'une BPCO :

Événement aigu caractérisé par une aggravation aigue des symptômes respiratoires au-delà de la variation quotidienne normale associée à une dégradation de l'état physiologique du patient (Seemungual ;2000) et menant à un changement de traitement médicamenteux. Les exacerbations ont un impact négatif sur la qualité de vie, aggravent les symptômes, accélèrent le déclin des fonctions pulmonaires, sont associés à un taux de mortalité significatif et ont des coûts socio-économiques élevés. (Soler ;2005)

Les exacerbations peuvent être faibles (recours à l'automédication), modérées (traitement par antibiotique, stéroïdes orales) ou sévères (consultation spécialisée et/ou admission à l'hôpital) (Andersson ;2002)

- **Les causes principales des exacerbations :**

Les causes les plus fréquentes d'exacerbation de la BPCO, sont les infections de l'arbre trachéo-bronchique et les pneumopathies, l'insuffisance cardiaque droite et/ou gauche, l'utilisation inappropriée de médicaments, en particulier inhalés, et de l'oxygénothérapie, enfin le stade final d'évolution de la maladie. (Trailescu, A.M et al ;2004**).**

6. Evaluation de la sévérité :

6.1/L'Ancienne Classification de GOLD:

La classification de la sévérité repose sur les résultats du VEMS à la spirométrie et comprend 4 stades. Cette classification est à visée essentiellement didactique et ne résume pas à elle seule la sévérité de la maladie. Il faut tenir compte également des symptômes cliniques et notamment de la dyspnée d'effort.

On décrit, par convention, 4 stades de la BPCO dont le niveau de sévérité dépend du VEMS (Tableau au dessous) allant du stade léger au stade très sévère. (GOLD.2016)

Tableau N°1 : Classification de la BPCO en stades de sévérité (Quanjer PH et al ;1993).

stades	Obstruction bronchique	EFR
0	**à risque**	**EFR normale** Symptômes chroniques (toux et expectoration)
	Obstruction	**VEMS/CV <70 %**
I	**légère**	VEMS ≥ 80 % avec/sans symptômes chroniques (toux, expectoration)
II	**modérée**	50 % ≤VEMS < 80 % avec/sans symptômes chroniques (toux, expectoration, dyspnée)
III	**sévère**	30 % ≤VEMS < 50 % avec/sans symptômes chroniques (toux, expectoration, dyspnée)
IV	**très sévère**	VEMS < 30 % ou VEMS ≤50 % plus insuffisance respiratoire (PaO2 < 60mmHg avec/sans PaCO2 >50mmHg) ou insuffisance cardiaque droite clinique

6.2/ La nouvelle Classification de GOLD

La classification repose maintenant sur l'association du niveau de VEMS avec un seuil à 50 % mais également sur l'intensité des symptômes, qui sont appréhendés soit sur l'échelle de dyspnée mMRC (tableau 3) avec un seuil ≥ 2, soit sur le score **CAT** (tableau 5) avec un seuil ≥ 10,enfin, sur la présence d'exacerbations au cours de l'année précédente, avec un seuil ≥ 2 (Giraud,F et al.2009).

Tableau N°2 : Nouvelle classification de la BPCO

Groupes	Stade GOLD spirométrique	Nombre d'exacerbations / an	Score MRC	Score CAT
A Risque bas moins de symptômes	1 ou 2	0 à 1	0 à 1	< 10
B Risque bas davantage de symptômes	1 ou 2	0 à 1	≥ 2	≥ 10
C Risque élevé moins de symptômes	3 ou 4	Et / ou ≥ 2	+ 0 à 1	< 10
D Risque élevé davantage de symptômes	3 ou 4	Et / ou ≥ 2	≥ 2	≥ 10

6.2.1: Modfied Medical Research Council mMRC:

L'échelle du MRC évalue les effets de la dyspnée sur les activités quotidiennes. Elle est notamment basée sur les difficultés à marcher ou à monter les escaliers.

L'échelle MRC est bien corrélée à la distance parcourue au test de marche de 6 minutes est très utilisée dans le suivi des pathologies respiratoires. (Voir tableau 3) (Gaëlle ;2014).

Tableau N° 3: Echelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council (mMRC) :

0 Dyspnée pour des efforts soutenus (exemple : montée de 2 étages)
1 Dyspnée lors de la marche rapide ou en pente
2 Dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge
3 Dyspnée obligeant de s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat
4 Dyspnée au moindre effort

6.2.2 : BODE index :

L'avancée récente la plus marquante dans le domaine de l'évaluation du pronostic des patients BPCO est certainement la mise au point d'un index composite dit « index BODE » simple et très performant (Celli,2004) (Couillard.2010).

Le score BODE est composé des paramètres suivants :

indice de la masse corporelle (IMC ou Body mass index),VEMS post-bronchodilatateur exprimé en pourcentage des valeurs théoriques (airflow Obstruction), le score de dyspnée mesuré par l'échelle modifié du MRC (Dyspnea) et la distance exprimée en mètres parcourue lors d'une épreuve de marche de 6 minutes (Excercise).(A.C ;2004).

Cet index permet une classification répartie en quatre quartiles. Il permet de prédire le risque de mortalité à 52 mois et reflète par conséquent la sévérité de la maladie (Celli ;2004)(Annexe 3).

Tableau N° 4:Calcul du score BODE. (cuvelier ;2004).

		0	1	2	3
B	IMC (KG/M2)	> 21	≤ 21		
O	VEMS (% de la valeur théorique)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Score de dyspnée**	0-1	2	3	4
E	Distance(m)*	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

*Distance parcourue lors d'une épreuve de marche de 6 mn. **Score de dyspnée mesuré par l'échelle modifiée du MRC (Medical Research Council). IMC = index de masse corporelle. D'après (Celli et al ;2004).

6.2.3 : le score CAT :

L'évaluation de la qualité de vie par le CAT (COPD Assessment Test) (>10). Il s'agit d'un questionnaire simple et court, que tout patient lettré peut compléter de manière indépendante dans un temps très limité. Pour compléter le CAT, le patient doit s'évaluer sur une échelle à six niveaux pour huit éléments distincts.(Marchand,E ;2012).(Annexe 4).

7. Diagnostic :

Le diagnostic de BPCO est souvent tardif, car les signes cliniques sont banalisés et considérés comme une réaction « normale » au tabagisme. Seule une minorité de fumeurs développe une BPCO, et une prise en charge rapide de cette maladie est garante de l'efficacité des traitements. Il est donc important de réaliser un dépistage chez les patients à risque. Ce dépistage passe obligatoirement par la recherche d'une obstruction bronchique, et souligne le rôle du médecin référent pour une prise en charge précoce (Jebrak.2008).

Un diagnostic précoce de la BPCO est essentiel pour contrer sa progression. Outre l'anamnèse et l'examen clinique, le diagnostic doit se baser sur une mesure de la fonction pulmonaire Les épreuves fonctionnelles respiratoires permettent non seulement de confirmer le diagnostic mais aussi de préciser la sévérité de la maladie et de suivre son évolution (Institut de veille sanitaire ;2006). La spirometrie est l'examen de choix en la matière.

7.1/La spirométrie :

Elle permette de détecter ce trouble ventilatoire obstructif en mesurant les débits aériens et les volumes pulmonaires mobilisables. Elle explore le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) lors d'une expiration forcée et la capacité vitale forcée (CVF) ou la capacité vitale lente CVL qui est mesurée au cours d'une expiration prolongée mais non forcée. Pour plus de simplicité, la capacité vitale prise en compte dans les recommandations est la CVF. (Roche N.et al ;2007) et (Weitzenblum.E et al ;2009).(Annexe 5)

7.2/Examens complémentaires :

a) **Test de réversibilité aux broncho-dilatateurs** : utile pour éliminer un asthme, connaître la meilleure valeur du patient, faire un pronostic et guider le traitement. Un test négatif ne préjuge pas d'une amélioration symptomatique des patients sous broncho-dilatateurs au long cours.
b) **Radiographie pulmonaire**: utile pour le diagnostic différentiel. La tomodensitométrie thoracique n'est pas recommandée en routine. Cet examen est utile en cas de doute diagnostic, de discussion de chirurgie de bulle ou de réduction de volume.

c) **Mesure des gaz du sang artériel** : à réaliser si le VEMS est < 40% de la théorique, si signes d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'insuffisance cardiaque droite (cyanose,oedèmes des chevilles, turgescence des jugulaires). La mesure de la SaO2 trans-cutanée est moins fiable que celle des gaz du sang. L'insuffisance respiratoire est reconnue sur une PaO2 < 8 kPa (60 mm Hg) associée ou non à une PaCO2 > 6 kPa (45 mm Hg).

d) **Recherche d'un déficit en α-1-antitrypsine** : à faire chez des patients de moins de 45ans ou en cas d'histoire familiale marquée. Une enquête familiale est alors nécessaire avec des conseils appropriés. (Swanney MP,2008).

7.3/Diagnostic différentiel :

La BPCO comporte des similitudes avec plusieurs pathologies respiratoires. Le diagnostic différentiel doit être impérativement établi car nécessaire pour le traitement et le pronostic. Les principales pathologies à discuter étant l'asthme, l'insuffisance cardiaque gauche et les bronchectasies. (Annexe 6)

8. Traitement :

Buts du traitement :

- Réduction des symptômes : amélioration de la tolérance à l'effort et de l'état de santé.
- Réduction des risques : ralentir la progression de la maladie, prévenir et traiter les exacerbations, réduire la mortalité.
- Diminution des facteurs de risque.

8.1/Traitements médicamenteux :

Le traitement médicamenteux permet de réduire l'intensité des symptômes, diminuer la fréquence et la sévérité des exacerbations et améliorer l'état de santé et la tolérance à l'effort. En revanche, il n'a pas d'impact sur la mortalité.

Le tableau suivant récapitule les différentes approches thérapeutiques envisagées chez les patients BPCO(GOLD.2015). (Annexe 7)

8.2/Traitement non médicamenteux :

A. **L'arrêt du tabac** est la mesure la plus efficace avec le meilleur rapport coût- efficacité avec une relation dose dépendante des conseils d'arrêt. (Sommer.J et al ;2007) et (Wedzicha JA et al ;2013)

B. **La réhabilitation pulmonaire** : Elle comprend en général un entraînement à l′effort, un programme d'arrêt du tabac, des conseils diététiques et un enseignement thérapeutique. Sa durée minimale est de 6 semaines ; elle peut se faire en ambulatoire ou en milieu hospitalier. Les bénéfices incluent une amélioration de la tolérance à l'effort, une diminution de la sensation de dyspnée, une réduction du nombre et de la durée des hospitalisations et une diminution des troubles de l'humeur comme la dépression et l'anxiété. (McIntyre NR ;2001).(McCarthy B et al ;2015).
C. Vaccination saisonnière annuelle contre la grippe (Seneff MG ;1995).(Hak E;1998)
D. Vaccination contre le pneumocoque. (Nichol Kl ;1999)
E. **Oxygénothérapie :**(Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group ;1980) (Medical Research Council Working Party ;1981)
F. **Ventilation non invasive :** La VNI doit être la technique de choix en première intention en cas d'indication à une ventilation mécanique chez les patients atteints de BPCO (VNI ;2006)
G. **Transplantation pulmonaire**. (Plan de vaccination suisse ;2016, p 19-20.).

LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA BPCO

La BPCO est la conséquence de multiples agressions environnementales dont le tabac est de loin le principal agresseur, survenant dans un contexte de susceptibilité génétique particulier (Gayan-Ramirez G ;2012)La baisse des débits bronchiques est la conséquence des lésions pulmonaires qui obstruent les voies aériennes et engendrent des destructions emphysémateuses du parenchyme pulmonaire responsables d'une part d'une augmentation des résistances des voies aériennes et d'autre part d'une diminution de la rétraction élastique du poumon. Les modifications de l'architecture normale du poumon touchent tous les compartiments pulmonaires chez les patients atteints de BPCO c'est-à-dire les bronches, les bronchioles, les alvéoles et la vascularisation pulmonaire. Notant que le siège principal de l'obstruction bronchique se trouve au niveau des voies aériennes distales comprenant les bronchioles de moins de 2 mm jusqu'aux alvéoles (Burgel;2011). Quand la maladie progresse, des anomalies apparaissent au niveau de la circulation pulmonaire, du cœur et des muscles respiratoires.

2. L'Emphysème :

L'emphysème est l'atteinte alvéolaire caractéristique de la BPCO, il est définit par un élargissement permanent anormal des espaces aériens distaux au-delà des bronchioles terminales, accompagné d'une destruction de leurs parois sans fibrose évidente. Les mécanismes de destruction de la paroi alvéolaire sont incomplètement élucidés et sans doute multifactoriels. Au cours de la BPCO deux types d emphysème peuvent coexister.(Thomas.S ;2004)

a) L'Emphysème centrolobulaire : le plus fréquent, est secondaire à une bronchite chronique liée au tabagisme ; il se distribue de façon hétérogène dans l'ensemble du parenchyme pulmonaire et prédomine souvent dans les sommets. (Thomas.S ;2004)

b) L'Emphysème panlobulaire ou primitif : plus rare, touche tout le lobule avec destruction des espaces aériens et de la vascularisation, mais sans atteinte bronchique proximale associée, les lésions sont diffuses, homogènes et prédominent au niveau des bases. C'est la forme d'emphysème classiquement liée au déficit en α-1 antitrypsine. (Thomas ;.2004)

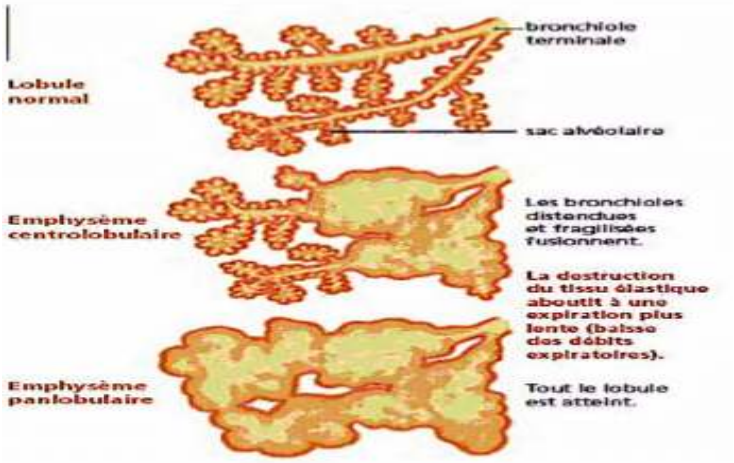


Figure 1: L'emphysème centrolobulaire et panlobulaire (Aubert J-D., Egger B.2005)

3. Immunopathologie de la BPCO :

3.1/ Phase d'initiation :

La composante tissulaire majeure de BPCO est l'emphysème, dont les mécanismes aboutissant à son installation demeurent inconnus, Néanmoins, les connaissances actuelles stipulent que l'implication conjointe des médiateurs de la réponse immunitaire innée et adaptative. L'aspect le plus claire de la physiopathologie de l'emphysème est secondaire au déficit en alpha1- antitrypsine (AAT).Cette théorie protéinase (élastase et métalloprotéinases)-anti-protéinase (AAT) (Delves PJ, et al ;2000 .Shapiro SD ;2000) est basée d'une part, sur l'accumulation d'AAT mal conformée dans le réticulum endoplasmique des monocytes avec activation de ces cellules et d'autre part, à une absence d'inhibition de l'élastase du PNN. En conséquence, une destruction progressive des structures élastiques pulmonaires.

Chez les patients non déficitaires, les mécanismes déclenchant cette pathologie paraient plus complexes. Toutefois, on suggère que fumée de cigarette induit des lésions tissulaires au niveau de l'épithélium qui par conséquent subit des modifications structurelles, entraînant une rupture de la barrière et une altération de la clairance mucociliaire (Mehta H et al ;2008).Ensuite, et par des mécanismes impliquant des molécules d'adhésion intercellulaire (notamment l'intégrine alpha-v-bêta-6 (Morris DG et al ;2003), une activation des macrophages alvéolaires va survenir, générant une réponse inflammatoire locale et donc le recrutement et l'activation de cellules de l'immunité inné tel que les PNN et les cellules dendritiques (CD) aussi de l'inflammation.

En effet, les macrophages issus de poumons de patients atteints de BPCO ont été décrits comme secrétant des quantités importantes d'interleukine (IL)-8 (ou CXCL8), favorisant

l'apparition d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles (Culpitt SV et al ;2003). De plus, la sécrétion de MMP-9 et MMP-12 dans la matrice extracellulaire (MEC) par les macrophages contribuent à la destruction du parenchyme pulmonaire observée dans l'emphysème (Russell;2002) Ainsi, il existe une corrélation forte entre l'infiltration macrophagique et la sévérité de l'obstruction bronchique(Shapiro SD ;1999).Les macrophages ont également la capacité de recruter les LT par l'intermédiaire de chimiokines telles que CXCL9, CXCL10 et CXCL11 (Saetta M et al ;2002), exprimées de façon spécifique par les LT auxiliaires de type 1 (Th1), qui favorisent l'immunité à médiation cellulaire

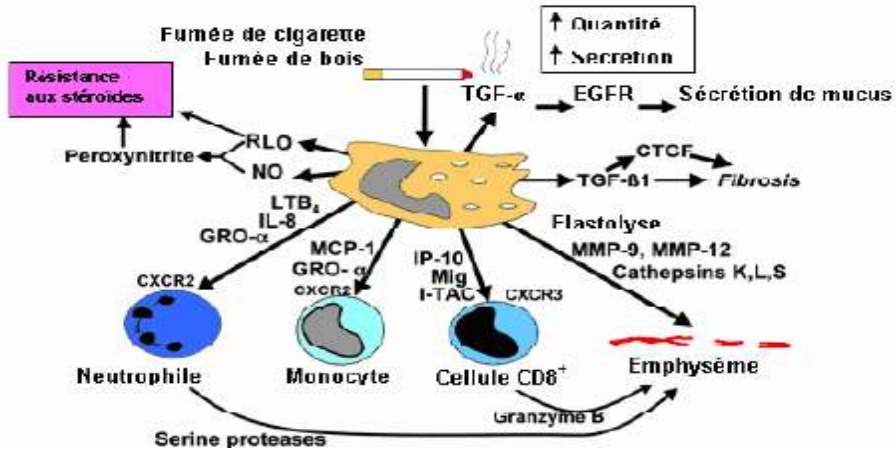


Figure 2 : le rôle des macrophages (Barnes PJ et al.2003)

Les neutrophiles, recrutées localement par des chimokines, libèrent de serine protéases, comme le neutrophile élastase (NE) et les radicaux libres oxygénés (RLO) qui sont responsables des dégâts tissulaires et l'hypersécrétion de mucus dans la bronchite chronique. (Sommerhoff ;1990) et (Witko-Sarsat V et al ;1990).

Dans le poumon, les CD sont présentes au niveau des espaces intra-épithéliaux où elles jouent un rôle de surveillance, prêtes à répondre à une infection ou à des lésions tissulaires. Les composants toxiques du tabac et les molécules endogènes tel que l'élastine, dérivées des lésions tissulaires peuvent constituer une source d'antigène qui sont apprêtés et présentés par les CD aux LT naïfs dans les ganglions lymphatiques.

Après exposition à un tel environnement, l'activation spécifique des lymphocytes T(LT) par un antigène entraîne une prolifération oligoclonale de LT CD4+ et CD8+, qui migrent sur le site de l'inflammation en réponse aux chimokines secrétées par les macrophages. (L Le Guennec et al ;2012)

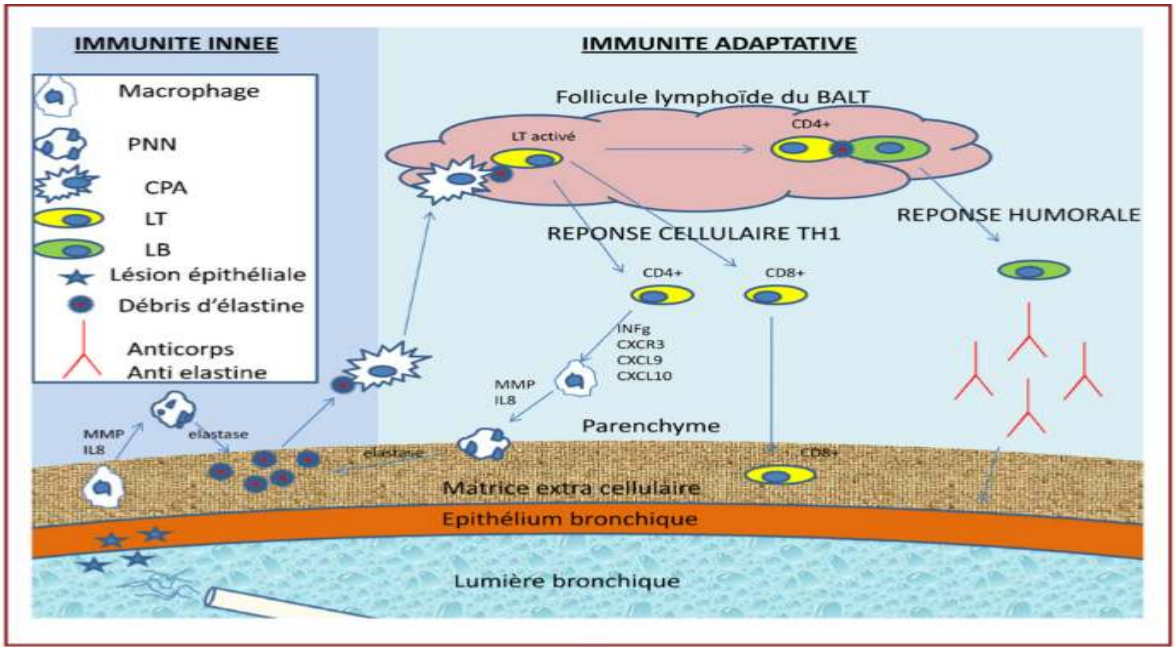


Figure3 : Immunopathologie de la BPCO. (L. Le Guennec et al.2012)

3.2/ Phase d'amplification et chronicité :

Par ailleurs, les LT CD4+ auxiliaires jouent un rôle essentiel dans le déroulement de la réponse adaptative au cours de la BPCO. Ainsi, la plupart des études effectuées chez l'homme et/ou chez l'animal indiquent qu'une réponse de type Th1, caractérisée par la synthèse d'interféron (IFN)-gamma et d'IL-2, prédomine dans la BPCO. Ainsi, la surexpression d'IFN-gamma dans les poumons de souris adultes conduit au développement de lésions d'emphysème. (Wang Z,et al ;2000).

Le rôle fonctionnel des lymphocytes T CD3 + (et de leurs sous-groupes CD4 + et CD8 +) dans l'immunopathogénèse de la BPCO est à peine connu et il s'agit d'un domaine de recherche active. (Gaetano Caramori et al ;2016)

Les cellules CD8+ ont la capacité d'induire la cytolyse et l'apoptose des cellules épithéliales par les perforines et le granzyme B (Hashimoto et al ;2000). Il y a une association entre les cellules CD8+ et l'apoptose des cellules alvéolaires au cours de l'emphysème (Majo et al ;2001). Dans l'emphysème induit chez les souris par la fumée de cigarette il y a une domination des cellules T qui sont directement liés à la sévérité de l'emphysème (Takubo et al ;2002). Enfin, la quantité de cellules Natural Killers (NK, CD56+) circulants qui représentent la première ligne de la défense contre les infections virales, est réduite chez les BPCO et elles ont une activité phagocytaire réduite (Prieto et al ;2001). Les mêmes résultats ont été trouvés chez les fumeurs sains (Zeidel et al ;2002)

Les lymphocytes Th17, qui produit IL-17A et / ou IL-17F joue un rôle dans la régulation de l'inflammation causé par les neutrophiles et les macrophages, en modulant l'activation des cellules structurelles des voies respiratoires inférieures de la BPCO et pouvant entraîner des réponses auto-immunes (Halwani R et al ;2013) et (Brusselle G et al ;2014). IL-17 est également exprimée par d'autres cellules, y compris des cellules γδ T (γδ T-17) productrices d'IL-17, des cellules T-17 tueuses et des cellules induites par des tissus lymphoïdes produisant de l'IL-17 (Vanaudenaerde BM et al ;2011).L'expression IL-17A / F élevée dépend des voies NF-kB et PI3K (Chang Y et al ;2014).Notant que, l'expression d'IL-17A est significativement élevée chez les patients atteints de BPCO dans le stade sévère ou très sévère (GOLD III / IV) .(Roos AB et al ;2015)

Chez les patients atteints d'une BPCO, il existe une diminution du nombre sanguin de Tregs CD45 $^{++}$ $^{+}$ CD45RA $^{+}$Tregs en repos (rTregs) et de Tregs CD45 $^{+}$ activés CD45RA (aTreg), qui sont suppressifs (regs) de patients atteints de BPCO supprime la prolifération des lymphocytes T dans une plus grande mesure que Tregs de sujets sains contribuant au dysfonctionnement des cellules T effectrices dans la BPCO. (Kalathil SG et al ;2014)

Une réponse immunitaire humorale est aussi observée au cours de la BPCO. Au niveau local, avec une obstruction bronchique sévère, des follicules lymphoïdes péri-bronchiolaires ont été identifiés, composés de centres germinatifs au sein desquels se trouvaient des LT CD4+ et des LB. De façon intéressante, le nombre de ces follicules lymphoïdes augmente avec la sévérité de l'obstruction bronchique (Hogg JC et al ;2004). De plus, des dépôts d'immunoglobulines (Ig) G et de composant C3 du complément ont été identifiés dans les petites voies aériennes de patients BPCO, témoignant d'une activation du complément médiée par des anticorps ou des complexes immuns (Feghali-Bostwick CA et al ;2008).

4. Le stress oxydatif :

La fumée de cigarette expose le poumon à des niveaux extrêmes de stress oxydatif. Dans sa phase gazeuse, la fumée de cigarette contient plus de 10^{14} molécules réactives par bouffée, incluant des oxydants tels que O2 -, oxydes nitriques et peroxynitrites. La phase particulaire contient des radicaux organiques tels que des radicaux semi-quinones, des radicaux hydroxyles et de l'H2O2 (Halliwell et al ;2006).

De plus, les oxydants dérivés de la fumée vont endommager les cellules épithéliales

pulmonaires en induisant directement des altérations dans les lipides de membrane, les protéines, les sucres et l'ADN conduisant a une inflammation chronique (Foronjy et al ;2008).Cette inflammation chronique est une des caractéristiques de la BPCO montrée notamment par une

augmentation des neutrophiles et des macrophages actives ainsi que de médiateurs inflammatoires dans les poumons. La combinaison du stress oxydatif et de l'inflammation chronique va encore amplifier le nombre de radicaux libres dans les voies respiratoires et, a long terme, favoriser l'expression de gènes pro-inflammatoires, la libération de protéines inflammatoires et l'inactivation des anti-protéases menant au cercle vicieux d'altérations des structures pulmonaires (Drost et al ;2005.Bhowmik et al ;2000 . Paredi et al ;2000).

La génération de ROS au sein des poumons a été directement liée à l'oxydation des protéines, des lipides, des sucres et de l'ADN (Foronjy et al ;2008). La conséquence majeure de ce stress est certainement la formation de réactifs carbonyles et leur interaction avec des protéines conduisant a la carbonylation de ces dernières de manière non enzymatique (Dalle-Donne et al ;2006). Le stress oxydatif pourrait être une des composantes du caractère auto-immun de la BPCO.

Dans le cas de la BPCO, un défaut dans la clairance muco-ciliaire et une augmentation de la viscosité du mucus ont été montres (Siddiqi et al ;2009). En effet, des oxydants tels que les superoxydes ou l' H_2O_2 sont capables de réduire la vitesse de battements des cils des cellules épithéliales très rapidement (15 minutes après l'exposition) (Feldman et al ;1994). De plus, les cytokines pro-inflammatoires et de nombreux ROS sont également capables d'induire l'expression des gènes codant les mucines conduisant a une hypersécrétion de mucus (Fujisawa et al ;2009). Ces différents éléments vont contribuer à pérenniser l'inflammation.

- **Système antioxydant du poumon :**

Il existe différents types d'antioxydants dans le poumon :

- les antioxydants enzymatiques (telles que la SuperOxyde Dismutase : SOD, la catalase, les Glutathione peroxydases, la glutation S-transferase, la peroxiredoxine, et l'Heme Oxygenase - 1 : HO-1) (MacNee W ;2005)

- les antioxydants non-enzymatiques comme le glutathion (GSH), l'ascorbate, l'urate,

l'alpha-tocopherol, la bilirubine, le monoxyde de carbone, la ferritine et l'acide lipoique (MacNee W ;2005)

Certains de ces mécanismes de défense contre le stress oxydatif du poumon sont altérés chez les fumeurs et chez les patients BPCO, notamment par une inhibition de la glutamyl-cystéineligase (une enzyme clé dans la synthèse de la GSH, un antioxydant important). La GSH n'est alors plus en mesure de contrôler ce stress oxydatif (Harju et al. ;2002).Une diminution des gènes codant des antioxydants tels que l'Hème-Oxygénase-1 a aussi été observée chez des patients BPCO, défaut du à une instabilité de NRF2, le facteur de transcription associé à ce gène (Malhotra et

al ;2008). Il a également été montré que le TGF-β, produit par les cellules épithéliales et les macrophages, inhibait la production d'autres enzymes anti-oxydantes telles que la catalase et de la Super-Oxyde- Dismutase 2 (SOD2), dans les cellules musculaires lisses de l'appareil respiratoire (Michaeloudes ;2011).

5. Auto-immunité et BPCO :

Dans le cas de la BPCO, l'inflammation chronique présente au sein du poumon va être responsable de la modification de la structure de certaines protéines. Cela est notamment du a la dégradation de l'élastine ou du stress oxydatif omniprésent entrainant la carbonylation des protéines (Kirkham et al ;2011). Le système immunitaire adaptatif identifie ces protéines modifiées comme des antigènes du Non Soi lorsque celles-ci sont présentées par les cellules dendritiques. Ces cellules vont alors stimuler et induire le développement des sous-populations lymphocytaires Th1 et Th17 dans le poumon. La présence chronique de chimiokines issues de ces populations va notamment induire de manière plus importante la production de MMP-12 responsable d'une élastolyse incontrôlée au sein du poumon (Grumelli et al ;2004).

6. BPCO de l'atteinte pulmonaire à l'atteinte systémique :

- **BPCO et dysfonction musculaire :**

L'inflammation systémique de la BPCO pourrait contribuer à la dysfonction musculaire. En effet, l'augmentation sérique d'IL-6 (parfois décrite comme une myokine) observée dans la BPCO est inversement corrélée a la capacité d'exercice (Yende et al ;2006). Il existe une activation du facteur de transcription NF-κB et de iNOS (inducible Nitric Oxyde Synthase) dans le muscle squelettique des patients BPCO ayant un faible index de masse corporelle qui pourrait favoriser l'atrophie musculaire. Enfin, l'excès de production de radicaux libres favorise la protéolyse et l'apoptose musculaire (Agusti et al ;2004).

- **BPCO et atteintes cardio-vasculaires :**

La BPCO s'associe souvent a des affections chroniques cardiovasculaires du fait de leurs facteurs de risques communs, tel que le tabagisme, et de la présence dans les deux cas d'une inflammation systémique. En effet, les conditions mécaniques ventilatoires de la BPCO retentissent sur la fonction cardiaque en modifiant les pressions intra-thoraciques (Montes et al ;1996).

De plus, l'inflammation systémique de la BPCO qui peut être quantifiée par la concentration sérique de la protéine C réactive, entraine une dysfonction vasculaire et augmente la fréquence de l'hypertension artérielle pulmonaire au cours des BPCO (Chaouat et al ;2008).

❖ **BPCO et atteintes intestinales** :

Une étude de Ekbom et ses collaborateurs en 2008 (Ekbom et al ;2008) a montré chez des patients souffrant de BPCO, une augmentation du risque de développer des maladies inflammatoires de l'intestin et, de manière intéressante, la colite ulcéreuse (qui présente normalement un pronostic plutôt favorable dans une population de fumeurs). De plus, le risque de développer une maladie de Crohn est également augmenté.

7. Mécanismes physiopathologiques de l'atteinte respiratoire :

7.1/ Déséquilibre de la balance protéase / antiprotéase :

Le déséquilibre de la balance protéase / anti-protéase est responsable d'une dégradation excessive des protéines de la matrice extracellulaire, en particulier de l'élastine. Les protéases impliquées dans l'emphysème sont essentiellement des sérines protéases telles que l'élastase du polynucléaire neutrophile et des métalloprotéases de la matrice (MMP). Dans le poumon emphysémateux humain, l'élastase du neutrophile est colocalisée avec les lésions d'emphysème (Damiano VV ;1986)

Ce déséquilibre de la balance protéase / anti-protéase est aggravé dans l'emphysème par la diminution de l'expression et de l'activité des principales anti-protéases. Ces anti protéases sont essentiellement les serpines, dont l'alpha 1-antitrypsine est le principal représentant, et les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases (TIMP). La fonction majeure de l'alpha-1-antitrypsine est de protéger les tissus et notamment le poumon contre les effets de l'élastase du polynucléaire neutrophile

7.2/ Inflammation :

Un infiltrat inflammatoire des parois alvéolaires composé de polynucléaires neutrophiles, de macrophages et de lymphocytes T activés est présent dans le poumon emphysémateux (Finkelstein R ;1995).L'intensité de la réaction inflammatoire pulmonaire est corrélée à la destruction du mur alvéolaire (Eidelman D ;1990)

7.3/ Apoptose :

Plus récemment, certains auteurs ont avancé le rôle d'une apoptose accrue des cellules structurales de l'alvéole dans la survenue de l'emphysème. Des cellules alvéolaires apoptotiques ont été mises en évidence dans le poumon des sujets emphysémateux (Imai K ;2005. Yokohori N ;2004). Beaucoup d'arguments sont en faveur d'une implication directe de l'apoptose dans le

développement de l'emphysème et l'apoptose des cellules endothéliales peut induire une destruction des espaces aériens chez la souris (Petrache I ;2006. Kasahara Y ;2000).

LE MONOXYDE D'AZOTE

1/Introduction :

Le monoxyde d'azote (NO) est une molécule endogène volatile, de faible poids moléculaire, très lipophile pouvant donc diffuser aisément au travers des membranes cellulaires. Notre organisme est exposé à deux sources de monoxyde d'azote, l'une endogène via la biosynthèse et l'autre exogène provenant de la pollution atmosphérique et des fumées de cigarettes**.**

2/Propriétés physico-chimique du NO :

Le NO est avant tout un gaz, qui possède à la fois des propriétés chimiques similaires à celles des radicaux libres (oxygénés ou azotés) et des caractéristiques d'un médiateur cellulaire assurant la communication entre deux cellules voisines (communication paracrine intercellulaire) ou à l'intérieur d'une même cellule (communication intracellulaire).

3/Rôle du NO : No participe : (monoxyde d'azote ;1996)

- au contrôle du tonus vasculaire et de l'hémostase.
- aux processus immunologique, bactéricide, antitumoral et inflammatoire par l'intermédiaire de l'action cytotoxique des macrophages activés (Hibbs JB Jr ;1987) .
- à la neurotransmission non adrénergique non cholinergique (en médiant l'action de certains neuromédiateurs tels que la substance P ou le VIP : vasoactive intestinal peptide) au niveau des muscles lisses du tractus gastro-intestinal, des viscères pelviens et des voies aériennes (Girard C ;1995) .

Au niveau des appareils circulatoire et respiratoire, le NO joue un rôle essentiel dans la régulation des fonctions physiologiques de ces organes, allant de la modulation du tonus vasculaire et bronchique jusqu'à servir de support moléculaire à l'immunité non spécifique et la transmission synaptique du système non-adrénergique non-cholinergique

4/La synthèse du NO :

Le NO est synthétisé à partir de la L-arginine et de l'oxygène moléculaire (O2) sous l'action catalytique de la NO synthase (NOS), dont l'activité enzymatique dépend de nombreux cofacteurs : NADPH, flavine adénine dinucléotide (FAD), flavine mononucléotide (FMN), tétrahydrobioptérine (BH4), et calmoduline (CaM).

Il existe au moins trois isoformes (NOS1, NOS2, NOS3) qui sont codées par trois gènes distincts localisés sur les chromosomes 7, 12 et 17 et diffèrent entre elles par leurs localisations cellulaires, leurs caractéristiques biochimiques et leurs fonctions enzymatiques.

4.1/Les NO synthases (NOS) :

Le système enzymatique responsable de la production de NO à partir de la L-arginine a été identifié en 1990 par Bult et al. (Bult et al ;1990).

Ces enzymes sont ubiquitaires. Elles s'expriment non seulement dans les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses, mais aussi dans les plaquettes, les macrophages, les lymphocytes, les cellules myocardiques, les cellules des systèmes nerveux central et périphérique (Bredt DS ;1992. Girard C;1995. Moncada S;1991. Nathan C;1992. Rossaint R;1993. Schini V;1992. Smith J ;1991).

4.1.1 NOS1 ou NOS neuronale (nNOS) :

La première isoforme de NOS a été caractérisée dans le tissu cérébral. Il s'agit de la nNOS pour « neuronal Nitric Oxide Synthase » (Bredt ;1990) .Nous savons aujourd'hui que cette isoforme est également exprimée dans la macula densa rénale, les cellules β pancréatiques, le muscle squelettique ainsi que dans l'épithélium des poumons, de l'estomac et de l'utérus (Calignano;1992).

Le NO produit agit donc en tant que neurotransmetteur, mais régule également le tonus musculaire dans le tractus gastro-intestinal et les muscles squelettiques.

4.1.2 NOS2 ou NOS inductible (iNOS) :

La NOS-2 est en effet exprimée dans la plupart des cellules nucléées de mammifère examinées, sous l'action d'endotoxines (lipopolysaccharides) ou de cytokines (TNF-α, tumor necrosis factor α, interleukines, interféron γ) via l'activation de facteurs de transcription tels que NF-κB. (MacMicking.1995) sont concernées en particulier les cellules du système immunitaire telles que les macrophages (Thiemermann C ;1995)

La iNOS n'est pas uniquement inductible. Elle est aussi exprimée de façon constitutive dans l'épithélium respiratoire humain et dans les plaquettes.

4.1.3 NOS3 ou NOS endothéliale (eNOS) :

Les eNOS pour « endothelial Nitric Oxide Synthase » sont exprimées dans les caveolae (structures membranaires présentant une accumulation de récepteurs permettant la régulation de l'activité des cellules endothéliales).

Elles sont ancrées dans la membrane plasmique**.**Ces eNOS sont également retrouvées au niveau des cellules musculaires lisses, des plaquettes, dans les myocytes cardiaques, les ostéoblastes et les neurones. Le NO est synthétisé par les eNOS en réponse à une mobilisation de Ca2+, et intervient dans le maintien de l'homéostasie vasculaire (pression sanguine, prévention de l'adhésion et de l'activation des plaquettes et des leucocytes).

Les eNOS et nNOS sont dites constitutives puisqu'elles produisent du NO en permanence à de faibles concentrations.

Sites d'expression et rôles des NOS (Voir annexe 8)

5. Rôle physiologique du NO :

5.1/Le NO et le sang :

Dans le sang, la durée de vie du NO est de quelques secondes. Une concentration basale de quelques nanomolaires est libérée par l'endothélium, les plaquettes, et éventuellement par les tissus musculaires de la paroi vasculaire. Le NO est essentiellement lié aux composés contenant du fer ou des résidus thiols comme l'albumine, ce qui le protège de l'oxydation. Ces composés ont la capacité de libérer lentement le NO ou de l'échanger avec d'autres molécules, comme la cystéine et le glutathion. Le NO contenu dans le sang est éliminé en grande partie par les globules rouges, sous forme gazeuse dans l'air exhalé et par l'oxydation de l'hémoglobine pour donner du nitrate, lequel est éliminé par les reins.

La synthèse de NO par l'endothélium et les plaquettes empêche l'agrégation et l'adhésion de celles-ci sur l'endothélium. Lors de la coagulation, la thrombine et les sécrétions plaquettaires (sérotonine, ATP) induisent immédiatement une sécrétion de NO par les cellules de l'endothélium sain.

5.2/Rôle du NO dans le système immunitaire :

Le NO est également un agent cytotoxique, car il possède une activité antivirale, antibactérienne (Nathan et al ;2000)et antiparasitaire. Il a la capacité de bloquer la prolifération des cellules cancéreuses lorsqu'il est produit en grande quantité par les iNOS. Cependant, les deux isoformes constitutives (eNOS et nNOS) pourraient jouer un rôle dans l'initiation du processus inflammatoire. Les faibles quantités de NO produites par ces deux isoformes initient le chimiotactisme des polynucléaires (Bogdan ;2001)la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. De plus, ces faibles quantités de NO pourraient faciliter la production ou la libération d'autres médiateurs comme l'histamine, la sérotonine, la bradykinine et l'activation du complément.

Cependant, l'essentiel de la production de NO lors des inflammations aiguës est, bien entendu, assuré par les iNOS.les cellules productrices de NO,via les iNOS, sont le plus souvent les cellules de l'immunité (macrophages, cellules dendritiques,cellules de Kupffer, cellules gliales) (Bogdan ;2000)Les iNOS sont induits par des cytokines et/ou des endotoxines.

6. NO et physiologie du système respiratoire :

Depuis la découverte de l'implication du NO dans le contrôle du tonus vasculaire, il a été montré que le NO participait à de nombreux autres processus biologiques, en particulier au niveau du système respiratoire (Ricciardolo ;2004)

6.1/ NO et système non adrénergique non cholinergique (NANC) :

Des études d'immunohistochimie ont mis en évidence une expression de nNOS dans les nerfs des

voies aériennes humaines (Kobzik ;1993). Le NO est libéré par les nerfs périphériques par nNOS et il est activé par l'entrée de calcium quand le nerf est dépolarisé (Bredt ;1970). Le NO est responsable d'environ la moitié de la réponse bronchodilatatrice du système NANC, l'autre moitié étant assurée par le neuropeptide VIP (Li CG ;1991).

6.2/NO et Relaxation du muscle lisse bronchique :

La capacité du NO à induire une relaxation du muscle lisse a été décrite dans de multiples modèles et types musculaires, incluant le muscle lisse bronchique. Cependant, l'inhalation de NO n'a pas d'effet bronchodilatateur chez des sujets normaux et atteints de BPCO, alors qu'un faible effet bronchodilatateur existe chez les asthmatiques (Hogman ;1993).

6.3/NO et sécrétion de mucus

Plusieurs arguments montrent que le NO stimule la sécrétion de mucus par les glandes sous muqueuses (Nagaki ;1995). De plus, il semblerait que le NO soit nécessaire à l'induction d'une sécrétion de mucine induite par l'histamine et le TNFα (Adler ;1995). De même, la voie des NOS et du NO est impliquée dans la mobilité ciliaire, qui constitue un mécanisme important de défense de l'hôte (Jain ;1993). De manière intéressante, les niveaux de NO expiré et nasal sont bas chez les patients ayant une dyskinésie ciliaire, et sont corrélés avec la dysfonction mucociliaire ; le traitement avec la L arginine, un substrat des NOS, augmente le transport muco ciliaire chez les patients ayant une dyskinésie ciliaire (Loukides ;1998). Ces effets du NO sont en particulier liés à son rôle de régulateur des mouvements transépithéliaux d'ions.

7/Rôle du NO dans la physiopathologie de la BPCO : (S.Duong.2011)

Les cellules endothéliales vasculaires pulmonaires humaines, où la NOS-3 est fortement exprimée, sont une source importante de NO (Giaid ;1995). L'inhibition de l'activité de la NOS-3 dans les cellules endothéliales peut expliquer la diminution de la vasodilatation dépendante de l'endothélium observée chez les fumeurs avec BPCO ; ainsi que la diminution de la concentration de NO dans l'air expiré de ces fumeurs. Su et al ont montré que l'activité de la NOS-3 est diminuée dans les cellules endothéliales porcines exposées à la fumée de tabac (Su Y ;1998). La diminution de la concentration de NO exhalé mesurée chez les fumeurs peut s'expliquer par plusieurs mécanismes: il peut s'agir soit d'une inhibition de l'activité de la NOS liée à la forte quantité de NO présente dans la fumée de cigarette (le NO est connu pour sa capacité d'inhiber sa propre production), soit d'une inactivation du NO par les composés oxydants contenus dans la fumée de cigarette. Le rôle du NO a été incriminé dans la physiopathologie de la BPCO, notamment par le pouvoir prooxydatif du NO et des autres radicaux libres contenus dans la fumée de tabac. L'expression du TNFα, cytokine pro-

inflammatoire connue pour augmenter la transcription du gène codant NOS-2 (ou NOSi) dans l'épithélium de voies respiratoires, est augmentée chez les patients BPCO suggérant le rôle de la forme inductible de la NOS dans la progression de la maladie (Robbins ;1994-Keating ;1996). La diminution de la production de NO suite à l'inhibition de la NOS-3 endothéliale peut être, au moins en partie, responsable de l'augmentation du risque de maladie vasculaire pulmonaire chez certains fumeurs, et de la survenue de l'HTAP associée à la BPCO due au tabac.

MATERIEL ET MÉTHODES

I. Matériel

1-Matériel biologiques :

1-1 sang :

Des échantillons sanguins ont été prélevés sur des patients atteints de la BPCO, dans des tubes héparinés de 4mL. Ces prélèvements ont été effectué au niveau du service pneumo-phtisiologie de l'hôpital «Mohamed Boudiaf » de Médéa, et au prés de certains pneumologues de secteur privé.

1-2 Plasma:

Le plasma a été récupéré après centrifugation (1000g / 10 min) au niveau du laboratoire de la faculté, puis conservé à -20°C pour le dosage ultérieur du NO.

2-Matériel non biologiques :

Voir annexe 9

II. Méthodes :

1-Préparation de PBS :

Pour 200mL on a besoin de :

-1.6g Nacl -0.04g Kcl

-0.228g Na2 Hpo4 -0.04g Kh2 Po4

1.1 Étapes :

- On a pesé les quantités mentionnées ci-dessus.
- Dans un bécher contenant 50mL de l'eau distillé on a mis les ingrédients.
- Puis on a agité à l'aide d'un agitateur.
- On a mesuré le pH par un pH mètre et on l'a trouvé pH=4.72 (Acide) donc on ajouté quelques gouttes de NaOH pour équilibrer le pH et on est arrivé à un pHf=7.3.
- Par la suite on a complété le volume de la solution par l'ajout de 150ml de l'eau distillé.

A la fin on a mis la solution dans un flacon étiqueté :

Type de solution : PBS La date : 12/02/2017

Volume : 200ml PH =7.3

Conservation du flacon dans un réfrigérateur +6 C°

2-Dosage du monoxyde d'azote (NO) :

L'évaluation des taux de monoxyde d'azote a été réalisée par le dosage de ses métabolites physiologiquement stables, les nitrites résiduels (NO_2^-). Le dosage du NO a été réalisé au niveau des sérums par la méthode de Griess modifiée.

2.1-Principe :

C'est une technique colorimétrique qui permet la quantification des nitrites (métabolites stables du NO).Ce dosage est réalisé au spectrophotomètre a une longueur d'onde de λ=543nm.

2.2-Mode opératoire :

Une courbe étalon des nitrites s'étalant de 0 à 80µM est réalisée antérieurement à partir d'une solution mère de $NaNO_2$. Répartie sur six tubes dans lesquels sont ajoutés 25µl de griess B, 25µl de griess A et 400µL d'eau distillée respectivement.la solution obtenue est alors incubée pendant 15minutes à l'obscurité.une lecture de la DO est réalisée au spectrophotomètre à une longueur d'onde de λ =543. (DO= f [$NaNO_2$]).

Nous avons obtenu la courbe suivante :

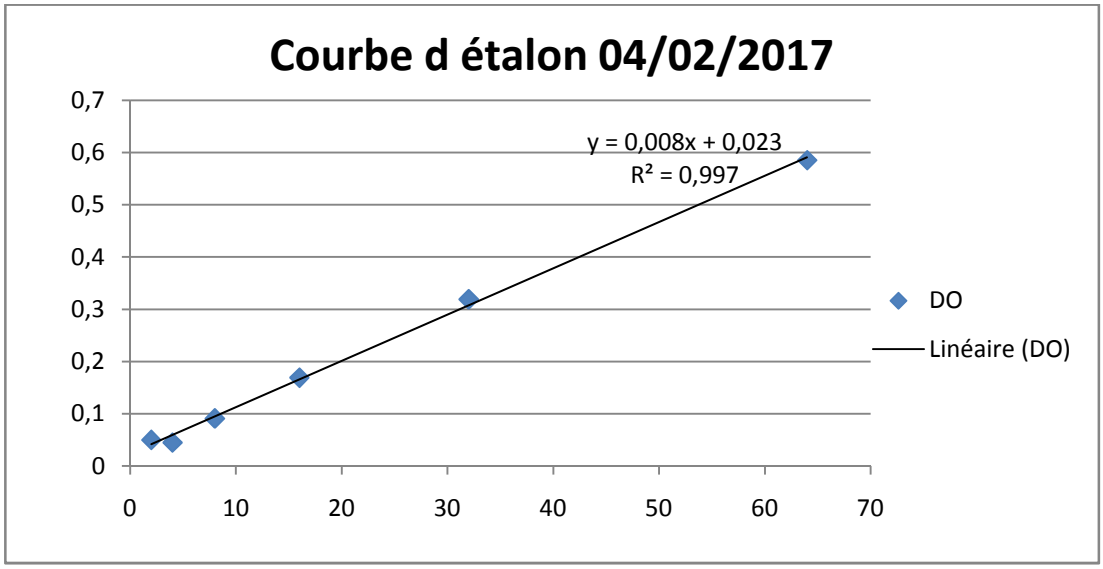


Figure 4 : Courbe étalon du dosage du NO selon la méthode de Griess modifiée

3. Démarche expérimentale :

Les échantillons sanguins ont été prélevés sur des patients atteints de la BPCO, dans des tubes héparinés de 4mL.Ces prélèvements ont été effectué au niveau de service pneumo-phtisiologie de l'hôpital «Mohamed Boudiaf » de Médéa, et au prés de certains pneumologues de secteur privé.

Plasma a été récupéré après centrifugation (1000g / 10 min) au niveau du laboratoire de la faculté, puis conservé à -20°C.

Dans des microtubes marqués et fumés, on a mis à l'aide des micropipettes 50µL de sérum (pour 45 patients) ,25µL de Griess B puis 25µL de Griess A et à la fin on a ajouté 400µL de l'eau distillée.

On a laissé ces microtubes dans l'obscurité pendant 20min, par la suite on a mis ces solutions dans des cuves de spectrophotomètre pour une lecture de la DO au spectrophotomètre à une longueur d'onde de λ =543nm. (Voir figure N° 5).

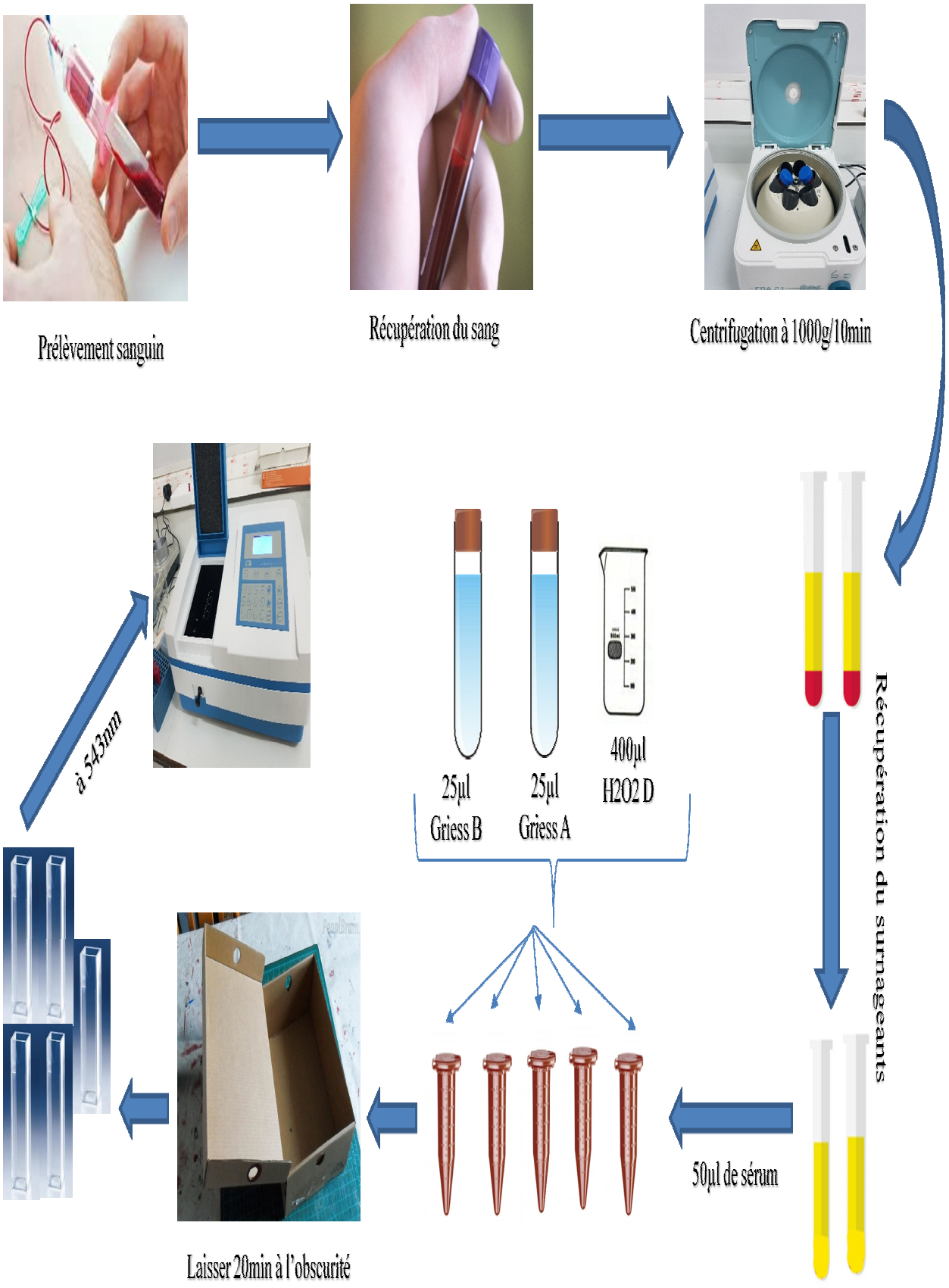


Figure 5 : La démarche expérimentale

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Notre étude est portée sur 45 cas de BPCO colligés au service de pneumologie de l'hôpital Mohamed Boudiaf et au prés de certains pneumologues de secteur privé sur une période de 3mois entre Février et Mai 2017.

❖ **Critères d'inclusion :**

Les patients inclus dans notre étude présentaient soit :

-Une exacerbation de la BPCO (15 cas) et en état stable (30cas)

-Connus porteurs d'une BPCO

-Suspects de BPCO (âge>40ans, fumeurs ou anciens fumeurs > 15 paquets/année et /ou facteurs de risques associés).

- ✓ Une fiche de renseignements assez exhaustive a été établie comportant toutes les données (Age, sexe, durée d'exposition……) (Annexe 9).

Les données cliniques sont résumées dans le tableau N°5.

Tableau N°5 : Données cliniques des patients :

	Moyen d'âge	Sexe	GOLD
Paramètres	68 ans	45 hommes	17 patients : stade 1 18 patients : stade2 7 patients : stade 3 3 patients : stade 4

Les 45 malades qui ont été recruté pour BPCO entre 16 Février et 10 Mai 2017 au service de pneumologie de l'hôpital « Mohamed Boudiaf » de Médéa, sont du sexe masculin (100%).

Ce qui est en corrélation avec les résultats des autres études.

La BPCO affecte essentiellement les hommes (16,1 % contre 2,5 %) du fait de la différence de prévalence du tabagisme et de l'importance de cette consommation chez ces derniers. Cette même constatation est faite dans les pays qui enregistrent un tabagisme élevé, essentiellement masculin tels que la Turquie, la Chine, les Philippines (Buist ;2007.Menezes ;2005.Chan Yeung ;2004.Mackay,2009)

❖ **L'analyse de série patients selon les tranches d'âge :**

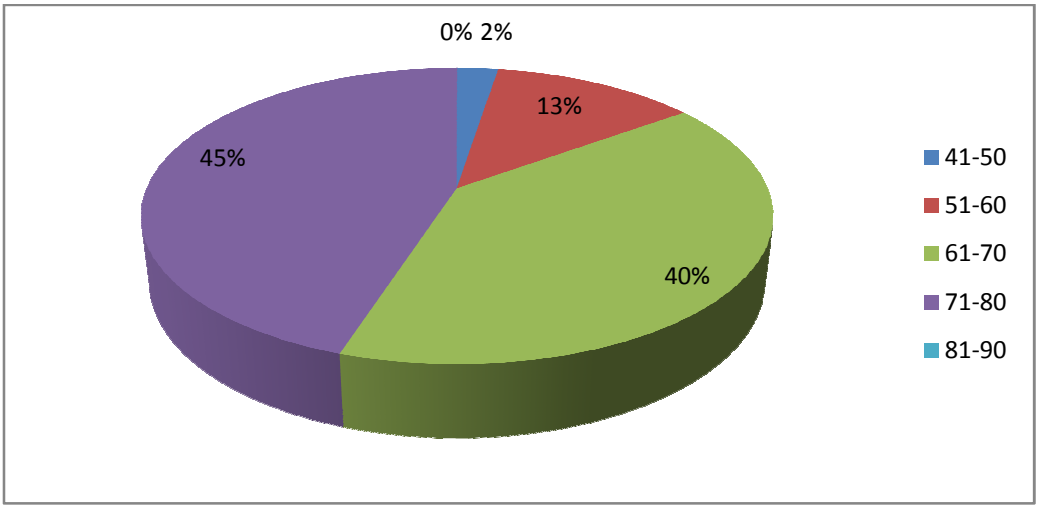


Figure 6 : La répartition selon l'âge

L'âge des patients varie entre 48ans à 86ans avec une moyenne de 68ans ce qui est en parfaite corrélation avec les données des autres études.

R.Khelafi montre que la prévalence de la BPCO est rare avant l'âge de 40ans (0.1%) et atteint (9.2%) chez les plus âgés (R.Khelafi ;2011).(Buist ;2007).(Halbert ;2007).

❖ **La consommation du tabac** :

78% des patients analysés sont fumeurs actifs tandis que le reste des sujets (soit 22%) étaient tous anciens fumeurs. (Figure 7).

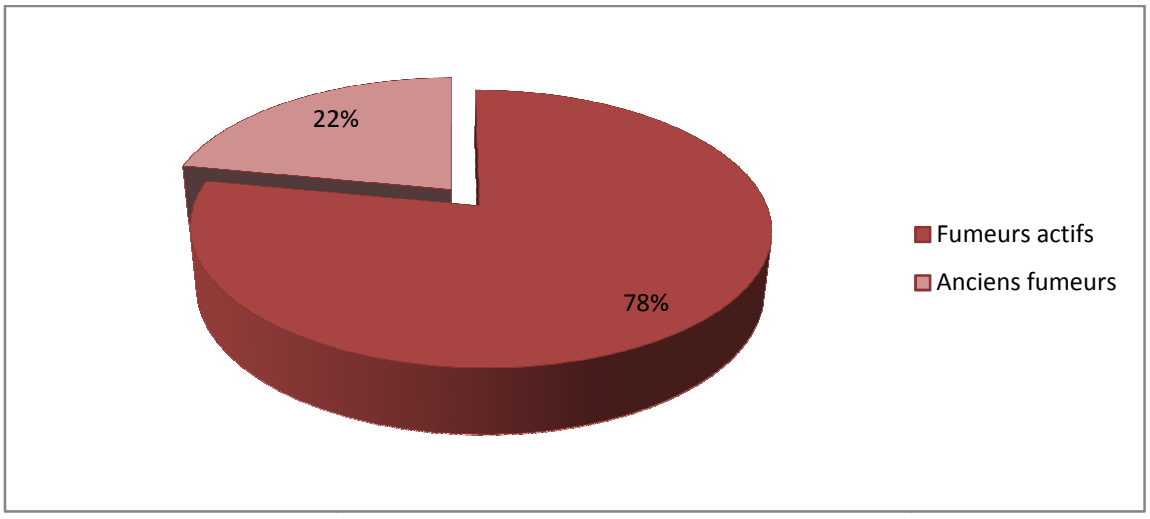


Figure 7 : Consommation du tabac

La majorité de nos patients recrutés pour BPCO sont des fumeurs actifs (78%), cela confirme que le tabac représente la cause principale de cette pathologie.

Le tabagisme majore la prévalence de la BPCO chez les plus de 40 ans, avec des taux supérieurs chez les fumeurs par rapport aux ex-fumeurs et aux non-fumeurs. Cette prévalence augmente avec l'âge quel que soit le statut tabagique et avec la quantité de tabac cumulée en paquet/année que ce soit chez les fumeurs ou chez les ex-fumeurs.

L'historique tabagique pour les patients fumeurs était en moyen de 40 ans de consommation active du tabac, avec un intervalle de 5ans à un maximum de 71ans

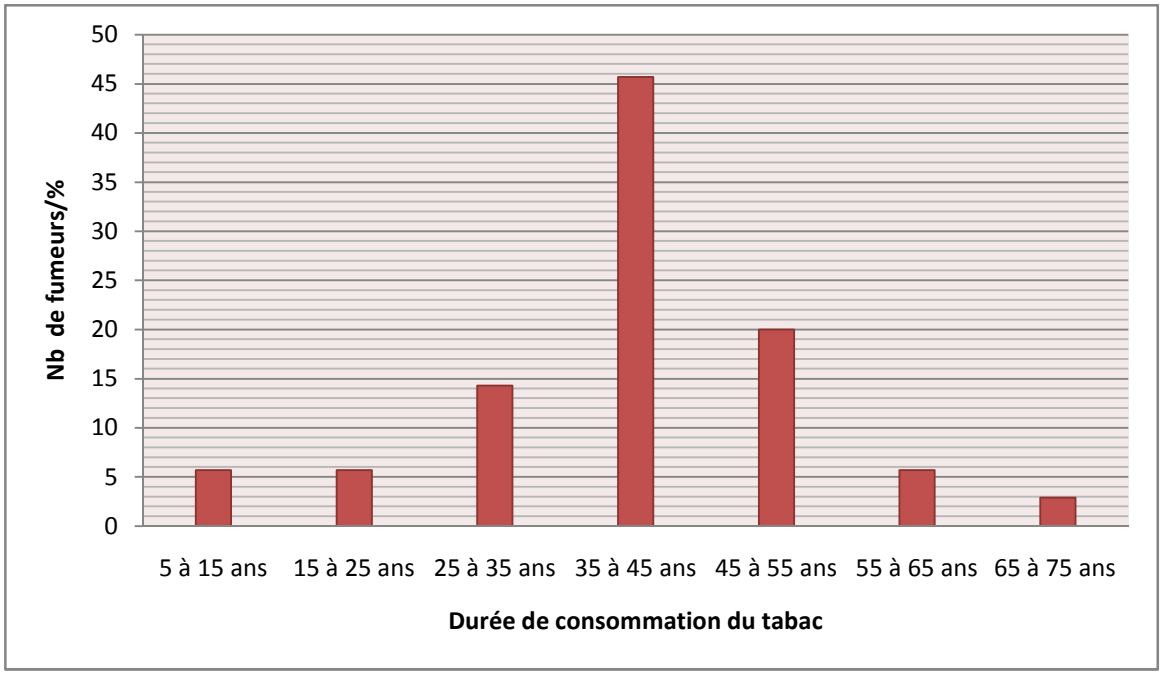


Figure 8 : Durée de consommation du tabac

La plupart des patients fumeurs développent la maladie après 35 à 45ans de consommation du tabac (45.7%) ce qui reflète l'implication du tabagisme dans le développement de la maladie.

- **Exploration fonctionnelle respiratoire :**

La spirométrie est un test de routine chez les patients présentant des signes cliniques de BPCO afin de mieux caractériser la composante obstructive ainsi que leur classification selon l'échelle GOLD .

Le stade clinique prédominant est le stade II qui est retrouvé chez 18 patients (40%), 17 sont de stade I (38%), 7 de stade III (16%) et 3 de stade IV (6%) (Figure 9).

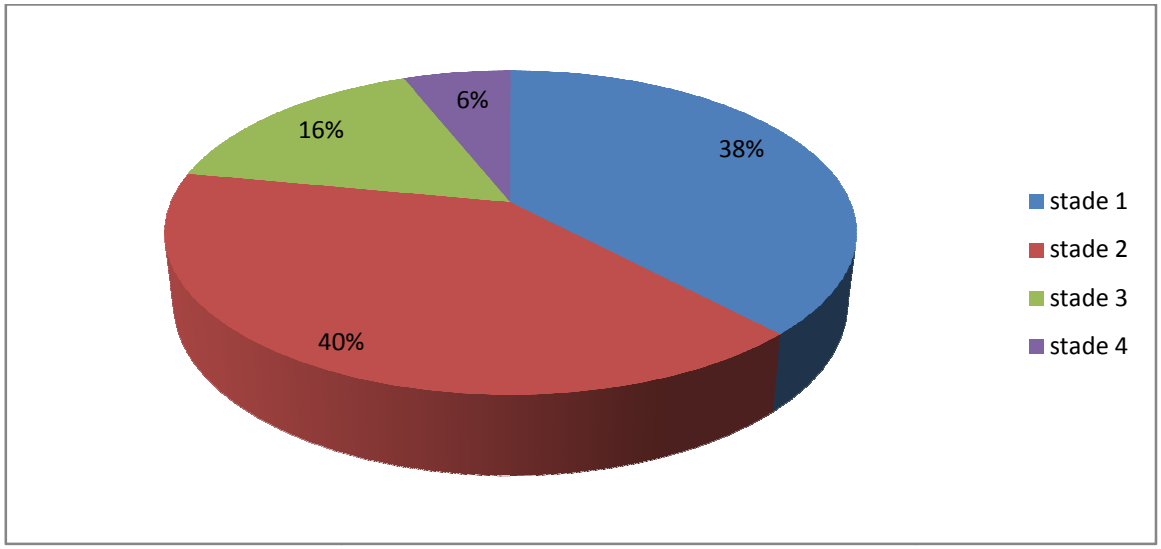


Figure9: Stades de la BPCO

Ces résultats décrivent une prédominance de stade de sévérité (modéré) ce qui est probablement du a l'effet du traitement entrepris par la plupart des patients qui a pour but de stabiliser et limiter les exacerbations.

- **Classification des patients selon l'Indice de la masse corporelle (IMC) :**

IMC a été calculé chez 35 patients selon la formule poids(Kg) / taille (m²) (Tableau N°6)

Tableau N°6 : Calcul de l'IMC

IMC (KG/m²)	Effectif	%
IMC ≤ 18	4	11
18.5<IMC≤24.9	16	46
IMC ≥ 25	15	43

Après le calcul de l'IMC chez les patients BCPO, on remarque que 11% des patients présentent un IMC<18KG/m^2, 46% des patients ont un IMC qui varie entre 18.5 et 24.9KG/m^2 alors que 43% de ces patients ont un IMC ≥ 25KG/m^2.

- **Analyse du dosage de la CRP :**

La mesure de la teneur sérique de la CRP a été réalisée chez tous les patients étudiés. Les valeurs obtenues varient entre 0.238 mg/l à 624.08mg/L avec une moyenne de 13.9mg/L (Figure 10)

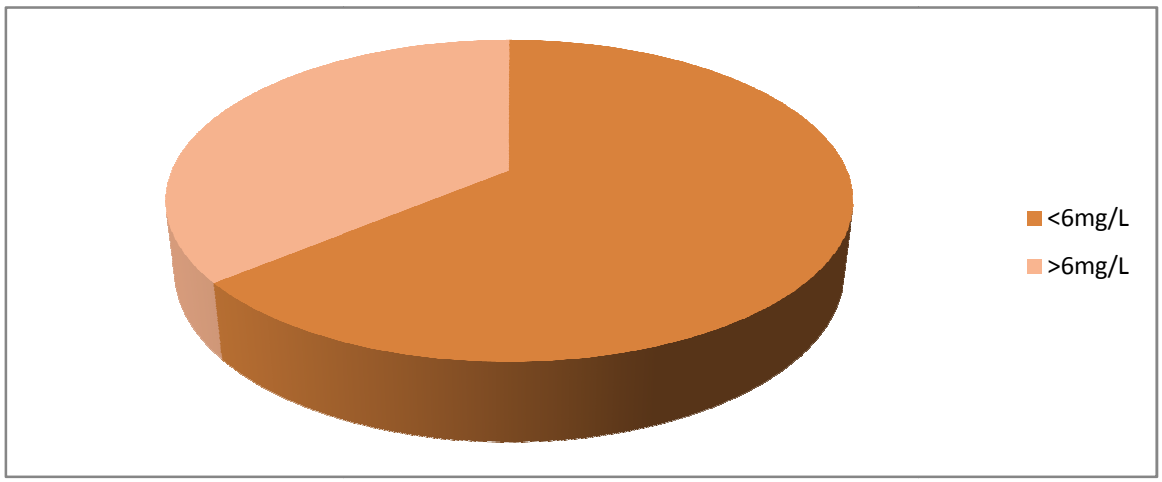


Figure10:Analyse des résultats du dosage de la CRP sérique chez les patients BPCO

On remarque que 16 patients atteints de BPCO (soit 36 %) présentent un taux élevé de la CRP (≥6mg/L) alors que 29 patients (soit 64%) ont un taux normal (<6mg/L) (Sachant que la valeur normale de cette protéine doit être <6 mg/L).

Cette stabilité pourrait être du aux traitements entrepris par les patients dont le but de diminuer l'inflammation, ainsi que la plupart de nos patients (66.7%) présentent une BPCO en état stable au dehors de toutes exacerbations respiratoires.

DOSAGE PLASMATIQUE DU NO :

Tableau N°7 : Comparaison de l'expression de la teneur du NO entre les patients atteints de BPCO et le groupe contrôle.

	Contrôle	Malade
Moyenne	17 ±	31 ±
Ecartype	5.4	16

Suite à une étude cas-témoin chez les 45 patients BPCO et une série de 10 témoins sains, les résultats du dosage des nitrites résiduels sont représentés sur la figure 11.

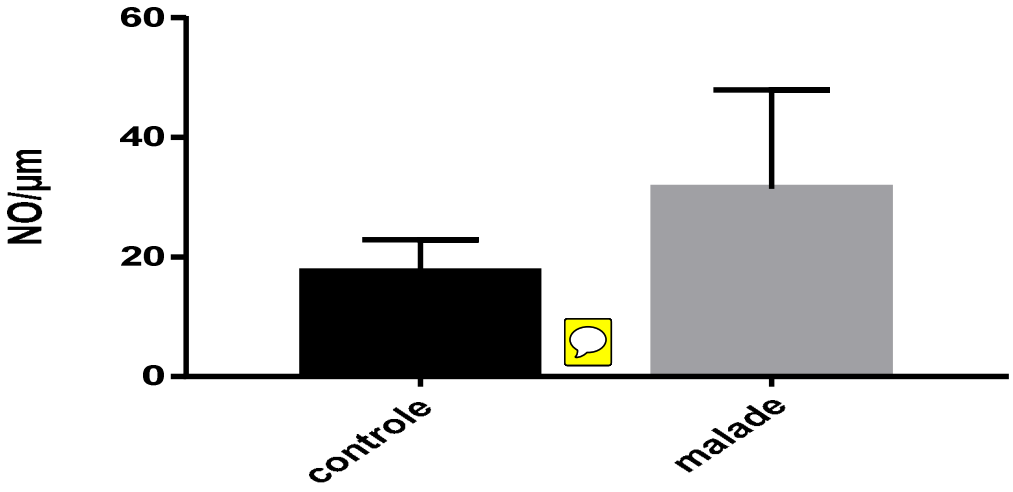


Figure 11: L'analyse de l'expression de la teneur du NO entre les malades et les témoins.

D'après nos résultats, on remarque que la production du NO est plus élevée chez les patients BPCO [31µm ±16] par rapport au groupe contrôle (17µm ±5.4). Les résultats obtenus révèlent une différence significative entre les malades et les témoins avec un Pvalue=0.0009***.
Ces résultats sont soutenus par les travaux d'Ansarin et al qui ont montré que le taux du NO est significativement plus élevé chez les patients atteints de la BPCO que chez les sujets sains (Ansarin et al ;2001).

Les résultats indiquent aussi qu'il existe une réaction inflammatoire causée par l'inhalation de particules et de gaz délétères et surtout la fumée de cigarette qui est responsable de recrutement de cellules inflammatoires produisant le NO et par conséquent l'augmentation du taux du NO chez les personnes malades (figure 11).

La production de NOx est donc augmentée suite à une inflammation et d'un stress oxydant mais peut varier en fonction de l'atteinte pulmonaire, des traitements administrés (Mehta ;2009) et des habitudes tabagiques (Corradi ;2010).

Le stress oxydatif, l'inflammation neutrophilique et l'élévation du taux de iNOS dans les macrophages et les cellules épithéliales sont responsables d'une production accrue de NO. Cette augmentation d'expression serait donc liée à la NOS2 inductible. Dont son expression est largement augmentée par les cytokines pro-inflammatoires notamment dans les maladies inflammatoires des voies aériennes (Saleh et al ;1998).

La fumée du tabac contient de multiples composants chimiques et oxydatifs qui peuvent être impliqués dans la genèse de l'inflammation caractérisant la BPCO. Ces composants peuvent agir sur plusieurs aspects de la physiopathologie de la BPCO : stimulation de la sécrétion de médiateurs inflammatoires, effet toxique direct sur l'épithélium et la matrice extracellulaire, déséquilibre de la balance protéase-antiprotéase et induction d'un stress oxydatif.

Parmi de nombreux composés chimiques, il a été démontré que la fumée de cigarette contient de 0,12 à 20 µg de lipopolysaccharide (LPS) par cigarette, et que le LPS constitue un élément majeur de l'inflammation induite par la fumée de tabac (Hasday ;1999). Il agit comme un puissant agent pro-inflammatoire de type PAMP (pathogen-associated molecular patterns) capable d'induire une réponse immune de type innée par de nombreuses cellules de système immunitaire (Beutler ;2002). Une inflammation liée à une exposition chronique au LPS est associée à la présence d'un afflux de neutrophiles, (Creamer et al ;1991) qui ont la capacité de synthétiser différents médiateurs comme les prostaglandines, les thromboxanes, le leucotriène B4 et sont également une source des espèces oxygéné activées (EOA).Ainsi sous l'effet de la fumée de cigarette, les macrophages libèrent des médiateurs inflammatoires, y compris le TNF-α, IL-8, LTB4 et autres chimiokines et les espèces oxygéné activées(NO,O2,H2O2). (Bosca et al ;2005) qui jouent un rôle essentiel dans l'activation du facteur (NFK-B), un important facteur de transcription impliqué dans la réponse inflammatoire de la BPCO.

Tableau N°8 :L'expression du NO chez les patients BPCO en fonction de l'indice de la masse corporelle(IMC).

	<21Kg/m²	>21Kg/m²
Moyenne	15 ±	30 ±
Ecartype	11	19

Les résultats obtenus sont représentés graphiquement ci-dessous. (Figure 12)

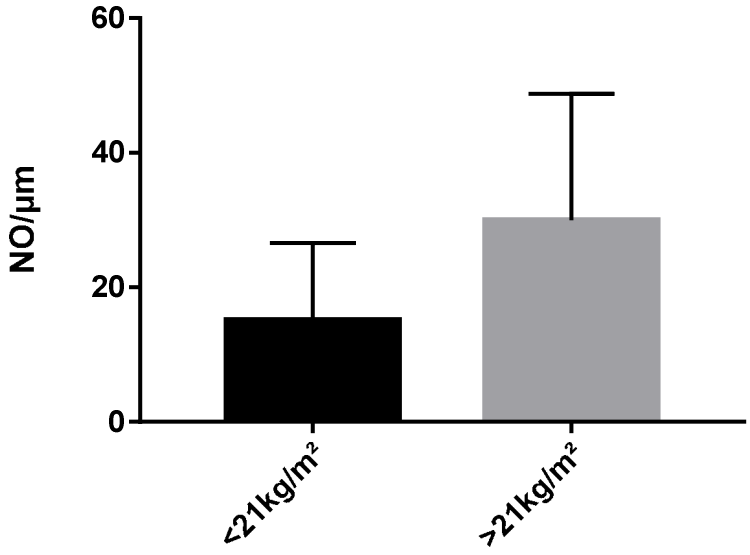


Figure 12 :L'analyse de l'expression du NO chez les patients BPCO en fonction de l'IMC.

Les patients BPCO ont été classé en 2 groupes selon leur indice de la masse corporelle (IMC) : On remarque d'après les résultats que les patients qui ont un IMC > 21 Kg/m² représentent une teneur du NO plus élevée [30µm±19] par rapport à ceux qui ont un IMC < 21 Kg/m² [15µm±11].

Le taux élevé du NO chez les patients dont IMC est supérieur à 21Kg/m² n'indique pas que la pathologie seule est responsable de cette augmentation, dans ce cas l'obésité aussi peut jouer un rôle important dans cette augmentation, sachant que l'inflammation augmente chez les sujets obèses (Fonseca et al ;2007).

Certains auteurs comme Nishimura et al.2009 suggèrent que le tissu adipeux active les CD8+ qui

augmentent le recrutement et l'activation des macrophages dans ce tissu, ces résultats confirment la notion que les CD8+ jouent un rôle essentiel dans l'initiation et la propagation de l'inflammation. (Nishimura ;2009).

En effet, la plupart des études montrent une prévalence plus importante d'obésité dans les populations de BPCO.

Une étude récente faite en Corée rapporte également une diminution très surprenante de la mortalité par maladies respiratoires chez les patients en surpoids (Jee SH et al ;2006). Ce « paradoxe de l'obésité » que l'on devrait plutôt appeler, paradoxe du surpoids est observé également dans la BPCO. Plusieurs études montrent que la survie des patients atteints de la BPCO est meilleure si leur IMC est supérieur à 24Kg/m², comparativement à des sujets de poids normal. (Celli BR et al ;2004) et (Vestbo J et al ;2006).

Tableau N°9 :L'expression du NO en fonction de la classification GOLD.

	Témoins	Léger	Modéré	Sévère	Très sévère
Moyenne	17 ±	19 ±	23 ±	47 ±	16 ±
Ecartype	5.4	18	10	17	12

Les résultats de l'analyse du taux des nitrites résiduels en fonction de stade de sévérité (GOLD) sont représentés sur la figure 13.

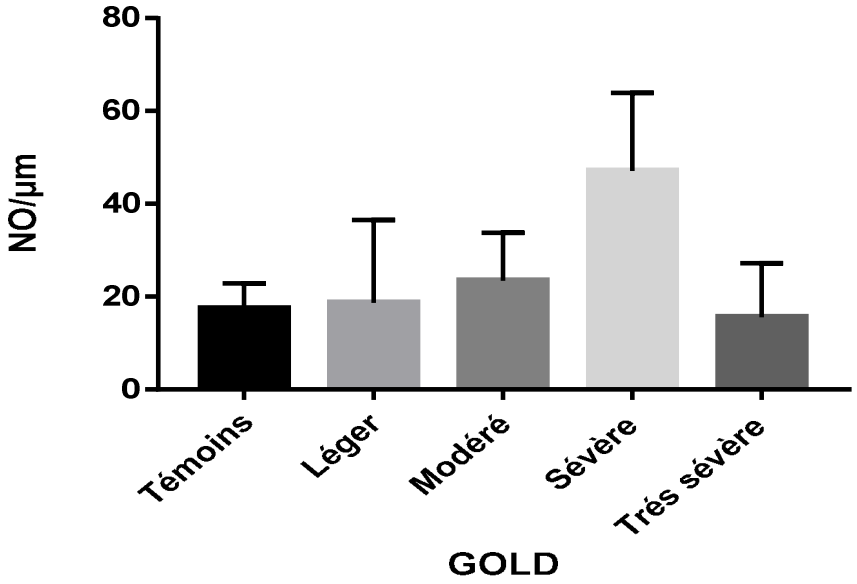


Figure 13 :L'analyse de l'expression du NO en fonction de la classification du GOLD.

Après la classification des patients BPCO selon la sévérité de la maladie, on remarque d'après les résultats que le taux du NO chez les patients de stade léger(19µm ±18) et modéré (23µm ±10) est proche à celui retrouvé chez les témoins(17µm±5.4), par contre chez les sujets en stade sévère son expression est nettement plus forte (47 µm±17), notant que chez les sujets classés comme BPCO très sévère la moyenne du NO au niveau systémique est proche à celle des témoins(16µm) suggèrent le rôle des traitements entrepris par les patients à savoir les corticoïdes, qui ont une action directe sur la production du NO passant par l'inhibition du NFkB.

Certains auteurs ont montré que le taux de certains interleukines (IL 8) et le monoxyde d'azote sont diminués significativement in vivo et in vitro suite à l'administration des corticoïdes (Belguendouz.H et al ;2008) et cette diminution est due à l'inhibition de la synthèse de

COX2(Bailey J.M et al ;1988) et l'INOS (Radomski M.W et al ;1990) qui sont deux enzymes clé de la réaction inflammatoire , l'induction de NO synthase par les glucocorticoïdes est un événement médié par le récepteur impliquant l'inhibition de la synthèse de l'ARNm pour la synthèse de novo de cette enzyme(Annane D et al ;2001).

D'autre part l'écart type été plus importants chez les patients en stade très sévère(16µm±12), ceci pourrait être expliquer par une hétérogénéité de réponse aux corticoïdes chez les patients BPCO, sachant que le NO est influencé par la prise en charge thérapeutique, on remarque que le taux de NO est élevé chez ces sujets, certaines études ont montré que au cours de la BPCO, certains ont évoqué une résistance plus ou moins relative au corticoïdes, mais le mécanisme de cette résistance n'est pas connu.il conviendrait peut-être de parler plutôt d'une perte de sensibilité.(A.Cuvelier.2004)

Récemment, il a été montré que les corticoïdes avaient la capacité d'inhiber in vitro la libération de médiateurs inflammatoires par les macrophages alvéolaires recueillis chez les sujets sains non fumeurs, mais que cette même capacité inhibitrice était diminuée chez les macrophages de sujets fumeurs non-BPCO et quasiment abolie chez des patients BPCO (Culpit.SV et al ;2003).

Tableau N°10 : Comparaison entre la teneur du NO chez les sujets BPCO en état stable et ceux en exacerbation.

	Stable	Exacerbation
Moyenne	18±	37±
Ecart type	16	13

Les résultats de l'analyse du taux du NO en fonction de l'état clinique des patients BPCO en état stable et en exacerbation sont représentés graphiquement ci-dessous : (Figure 14)

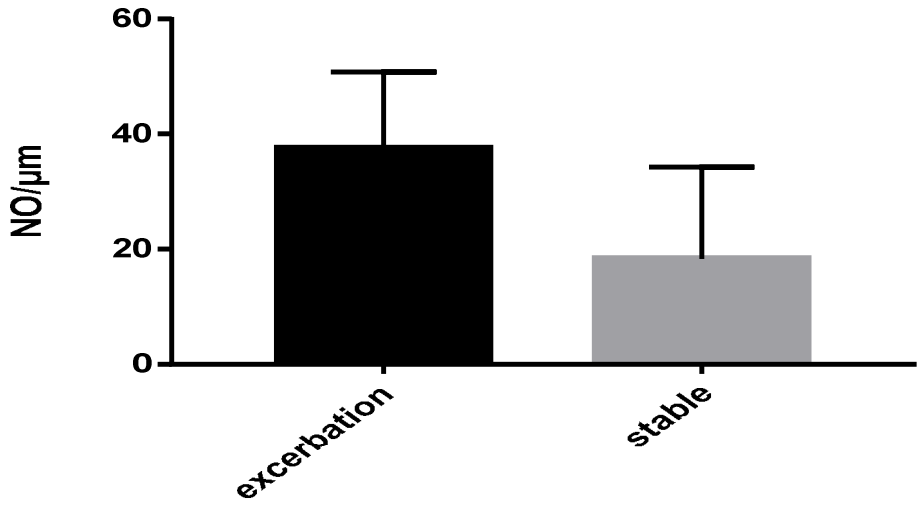


Figure 14 : l'analyse de comparaison entre la teneur du NO chez les sujets BPCO en état stable et ceux en exacerbation.

On remarque d'après les résultats obtenus que le taux du NO est plus élevé chez les patients en exacerbation (37µm± 13) par rapport à celui des patients en état stable (18µm±16) avec une différence significative de la teneur des nitrites résiduels entre les patients en état stable et ceux en exacerbation. (Pvalue=0.0002***).

Ces résultats indiquent que l'augmentation du NO chez les patients BPCO au cours des exacerbations pourrait être due aux infections (virales ou bactériennes) puisque les défenses immunitaires et pulmonaires chez ces patients sont affaiblit par le tabagisme et par conséquent accroissant la susceptibilité aux infections.

Les infections ont un rôle important dans le développement (Sethi ;2006) et la progression de la BPCO, en provoquant en particulier des exacerbations (Wedzicha ;2007-Seemungal ;2001) Maziak et coll ont montré en 1998 que le NO est plus élevé chez les BPCO en exacerbation qu'en période stable (Maziak et al ;1998).

Une augmentation du NO expiré a été rapportée chez des patients hospitalisés pour une exacerbation (Agusti et al ;1999).

Sethi et Murphy ont étudié les causes des exacerbations aigues de BPCO, Il est communément accepté que ces épisodes soient d'origine virale dans 30 % des cas, et 50% probablement d'origine bactérienne (Murphy ;1992).

Fagon a réalisé en 1990 une étude e sur 50 patients BPCO en exacerbation aiguë (Fagon ;1990) avant toute antibiothérapie, les prélèvements des voies aériennes distales ont montré la présence d'un pathogène bactérien en charge significative dans 50 % des cas.ces résultats sont cohérents avec ceux de Monso, Soler et Pela (Monso ;1995,Soler ;1998,Pela ;1998)

Ces bactéries stimulent la sécrétion de mucus et la production par les cellules épithéliales et les macrophages de cytokines inflammatoires (IL-8 et TNF α) ; ces dernières provoquent le recrutement et l'activation des neutrophiles ces cellules inflammatoires libèrent de l'élastase et des leucotriènes qui vont majorer la sécrétion de mucus et favoriser le recrutement des neutrophiles.

Bandi a de son côté détecté la présence d'Haemophilus influenzae non typable dans des biopsies bronchiques (Bandi ;2001).

Dans le cas de l'infection à VRS, l'augmentation de l'activité des NOSi (NO synthéase inductible) et l'augmentation de la production du NO sont également décrits (Kao et al ;2001). Par conséquent, l'augmentation de la FENO dans les exacerbations peut être une conséquence directe des infections virales.

D'après des données portant sur l'expectoration, le lavage broncho-alvéolaire et des biopsies bronchiques, il y a un recrutement de cellules de l'inflammation (polynucléaires éosinophiles, neutrophiles) au cours des exacerbations (Maestrelli ;1995,Bandi ;2001). Les marqueurs de l'inflammation neutrophilique (IL-8, TNF-α, élastase, myélopéroxydase) sont plus élevés au cours des exacerbations bactériennes (Murphy ;2000).

Tableau N°11 :L'expression du taux de NO en fonction de la durée de consommation du tabac.

	[0-30]	[30-60]	[60-90]
Moyenne	15±	24±	25±
Ecartype	7.2	17	32

Les résultats de l'analyse du taux du NO en fonction de la durée de consommation du tabac sont représentés graphiquement ci-dessous : (Figure 15)

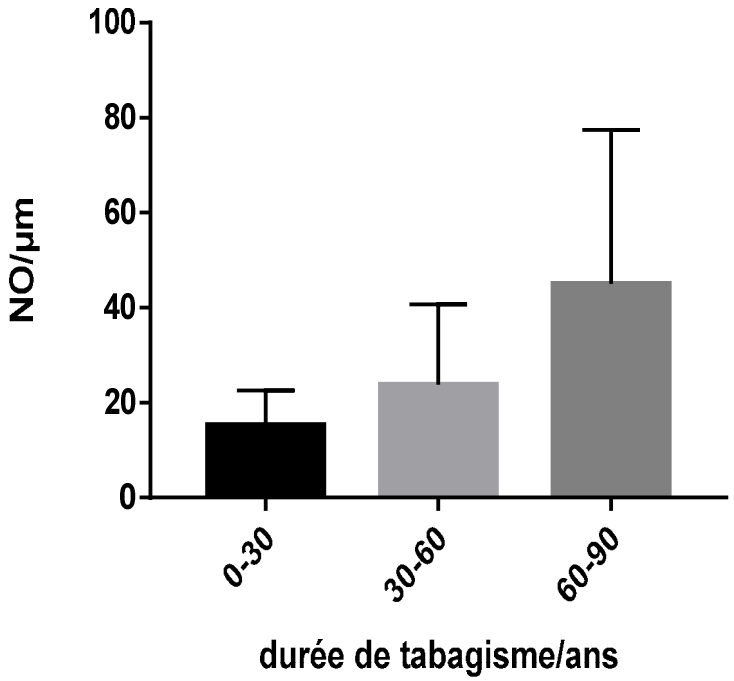


Figure 15 : L'analyse de l'expression du taux NO en fonction de la durée de consommation du tabac.

L'analyse de l'implication de l'historique de tabagisme chez les sujet BPCO sur la l'expression sérique du NO nous a permis d'observer l'existence d'une corrélation entre ces deux paramètres. Le taux des nitrites résiduels est nettement inférieur chez les sujets dont l'historique tabagique est de moins de 30 ans (15µm ± 7.2) par rapport à ceux dont la consommation est supérieure à 30 ans (24µm± 17). Les sujets avec un historique de plus de 60 ans de consommation du tabac présentaient des taux très élevés du NO (45µm± 32).

Ces résultats restent subjectifs et ne reflètent pas la relation entre l'implication du tabac dans la modulation de son expression sérique en fonction du temps, et ceci est en raison de l'implication du NO dans les différents mécanismes physiologique et pathologique. Cette interprétation est encore plus complexe en raison des différentes comorbidités présentes chez ces patients (Maladie cardiovasculaire, HTA, Diabète…..). Citons aussi l'effet des habitudes tabagiques sur l'intensité de la production du NO à l'exemple du nombre de cigarettes par jours, le nombre du bouffé de prise par cigarette, la physionomie de chaque patient. Le mode de vie (régime alimentaire, sport…..) et le traitement entrepris (corticothérapie)

D'autres études ont déduit des résultats différents que les nôtres, essentiellement chez les patients BPCO fumeurs qui présentaient de faibles niveaux d'expression du NO par rapport aux témoins sains .Su et al ont montré que l'activité de la NOS-3 est diminuée dans les cellules endothéliales porcines exposées à la fumée de tabac. (Su et al.1998).

De plus il est établi que les fumeurs présentent une diminution de la concentration de NO dans l'air expiré, suggérant une diminution de la production de NO lié au tabagisme de ces sujets (Giaid A.1995).

Tableau N°12 : Comparaison de l'expression de la CRP entre les patients en exacerbation et ceux en état stable.

	Exacerbation	Stable
Moyenne	33.21±	4.20±
Ecart type	14.7	0.76

La mesure de la concentration sérique de la CRP a été réalisée chez tous les patients qui ont été recruté pour BPCO.

Les résultats obtenus sont représentés graphiquement ci-dessous (Figure 16)

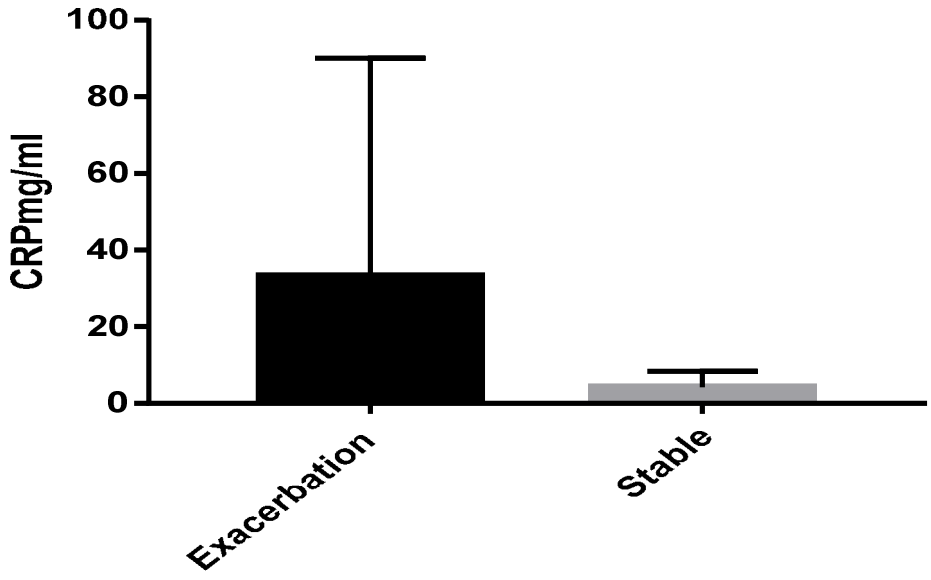


Figure 16 : **Analyse de l'expression de la CRP entre les patients BPCO en exacerbation et ceux en état stable**

D'après les résultats de notre étude, on remarque une élévation importante de la CRP chez les patients BPCO en exacerbation (33.21±14.7) par rapport à ceux en état stable (4.20±0.76)

Cette protéine qui apparait dans le sang en cas d'inflammation, en réponse à l'interleukine-6, IL1 et TNF, elle représente un marqueur biologique fiable dés le stade précoce d'une réaction inflammatoire.

Ces résultats montrent l'existence d'une inflammation systémique lors des exacerbations de BPCO et qui pourrait être due aux infections bactériennes et qui se traduit par des taux élevés de la CRP. (Figure 20).

L'élévation de la CRP, considérée comme un marqueur des phénomènes inflammatoires systémiques, a été fréquemment retrouvé chez les patients atteints de BPCO. (Pinto et al ;2006) Hurst et al ont observé un taux plus élevé de CRP chez les patients avec BPCO, ce taux augmente encore pendant les exacerbations (Hurst ; 2006), surtout si elles sont liées à une infection bactérienne, et diminue chez les patients recevant des corticoïdes inhalés (Dev ; 1998). Chez les patients atteints de BPCO légères à modérées, la CRP est un facteur pronostic de mortalité. (Man ;2006,Dahl ;2007).

Sin et coll(Sin DD ;2003) démontrent dans une enquête que les taux de CRP sont élevés chez les sujets atteints de BPCO modérée à sévère et que ce marqueur inflammatoire est associé à un risque accru de pathologie cardio-vasculaire ischémique

D'autres études publiées ont identifié l'élévation de la CRP en état stable chez les patients atteint de BPCO comme un facteur associé à de multiples aspects de la maladie. Ainsi, la récente étude prospective de Dahl et coll.(Dahl ;2007)a montré que l'élévation de la CRP était un facteur prédictif indépendant d'hospitalisation et de mortalités liées à la BPCO. Ces études ont montré l'importance de l'association entre l'élévation de la CRP et les manifestations cliniques chez les patients atteints de BPCO.

L'origine de cette élévation reste mal comprise : on évoque le rôle de l'inflammation locale pulmonaire (qui pourrait « déborder » dans la circulation systémique), le rôle du tabac, de l'hypoxémie, de comorbidités cardio-vasculaires ou de facteurs génétiques(Agusti ;2005) l'élévation de la CRP est associée, en analyse multi variée, à un âge plus élevé, au sexe féminin, à une élévation de l'indice de masse corporelle (IMC), à un tabagisme cumulé plus important ainsi qu'à un VEMS abaissé. (Hersh et al ;2006)

CONCLUSION

Les maladies respiratoires chroniques posent un grave problème de santé en raison de leur fréquence, de leur gravité et de leur incidence économique, ainsi que de leurs tendances prévisibles.

Par sa chronicité et sa gravité la BPCO représente un problème de santé publique en pleine expansion. Une prise en charge plus précoce et surtout une lutte efficace contre le tabagisme qui représente la principale cause de la maladie sont des éléments essentiels pour permettre de contrôler l'évolution de cette pathologie.

Cette étude nous a permis d'évaluer le rôle du monoxyde d'azote comme marqueur pro-inflammatoire pronostic mais aussi un bio-marqueur importants d'évaluer la sévérité de la pathologie.

Nous avons constaté que le NO pourrait être un bon facteur d'appréciation d'exacerbation.

On outre, d'après les résultats obtenus il semble que le dosage du NO au niveau plasmatique peut nous aider à évaluer la cortico-résistance des patients.

Ce travail s'ouvre à d'autres perspectives et il doit être suivi par d'autres travaux complémentaires afin de mieux caractériser le rôle de ce bio-marqueur et l'intérêt de son dosage au cours des pathologies respiratoires en raison de son rôle bivalent autant qu'une molécule pro-inflammatoire et bronchodilatatrice.

BIBLIOGRAPHIE

A

A, C. (2004). Facteurs pronostiques de la BPCO : du VEMS à l'index BODE. Rev Mal Respiratory , p. 1.

A.cuvelier.corticosteroides et inflammation des voies aériennes au cours de la BPCO.Rev Mal Respir.2004 ;21 :7S28-7S33.

Adler KB, Fischer BM, Li H, Choe NH, Wright DT. Hypersecretion of mucin in response to inflammatory mediators by guinea pig tracheal epithelial cells in vitro is blocked by inhibition of nitric oxide synthase. Am J Respir Cell Mol Biol 1995;13:526-530.

Agusti A., Morla M., Sauleda J., Saus C., Busquets X. (2004) NF-kappaB activation and iNOS upregulation in skeletalmuscle of patients with COPD and low body weight. Thorax 59 : 483487.

Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prutz C, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med 2002: 96(9): 700-708.

Annane D, Bellissant E.2001.Mécanismes d'action et effets des corticoïdes dans le choc septique.7 : 9-285.

Aubert J-D., Egger B.2005.Emphysème pulmonaire : mécanismes et nouvelles perspectives thérapeutiques. Revue Médicale Suisse .41.

B

Bailey J.M., Makheja A.N., Pash J., Verma M. 1988. Corticosteroids suppress cyclooxygenase messenger RNA levels and prostanoid synthesis in cultured vascular cells. BiochemBiophys Res Commun157 : 1159-1163.

Bandi V, Apicella MA, Mason E, Murphy TF,Siddiqi A, Atmar RI ,and Greenberg SB.Notypeable Haemophilus influenza in the lower respiratory tract of patients withbronchitis.Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2114-9

Barnes PJ.2003.New Concepts in COPD.Annu Rev Med.54:113-29.review.

Bartolome R.Celli, M. G. (2004, Mars 4). The Body-Mass Indec.Airflow Obstruction,Dyspnea,and Excercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDECINE 350:1005-12 , p. 1.

Bhowmik A., Seemungal TA., Sapsford RJ., Wedzicha JA. (2000) Relation of sputum inflammatory markers tosymptoms and lung function changes in COPD exacerbations. Thorax 55:114–120.

Bogdan C, Rollinghoff M, Diefenbach A: The role of nitric oxide in innate immunity. Immunol Rev 2000; 173: 17-26

Bogdan C: Nitric oxide and the immune response. Nat Immunol 2001;2: 907-16

Bredt, P. M. Hwang and S. H. Snyder.Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide.Nature.347:768-70,1990.

Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide: A novel neuronal messenger. Neuron 1992 ; 8 (1) : 8-11.

Brusselle G, Bracke K (2014) Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc 11(Suppl 5):S322–S328.

Bult H, Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, Jordaens FH, Van MaerckeYM, Herman AG: Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergicneurotransmitter. Nature 1990; 345: 346-7

Burgel P-R., Bourdin A., Pilette C.2011. Modifications structurales et inflammation dans la BPCO : importance des voies aériennes distales. Revues Maladies Respiratoires.28 : 749-760.

C

Calignano, B. J. Whittle, M. Di Rosa and S. Moncada.Involvement of endogenous nitric oxide in the regulation of rat intestinal motility in vivo.Eur J Pharmacol.229:273-6,1992.

Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ : The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1005-12.

Chan-Yeung M, Ait-Khaled N, White N, Ip MS, Tan WC. The burden and impact of COPD in Asia and Af-rica. Int J Tuberc Lung Dis 2004: 8(1): 2-14.

Chang Y, Al-Alwan L, Alshakfa S, Audusseau S, Mogas AK, Chouiali F, Nair P, Baglole CJ, Hamid Q, Eidelman DH (2014) Upregulation of IL-17A/F from human lung tissue explants with cigarette smoke exposure: implications for COPD. Respir Res 15:145

Chaouat A., Naeije R., Weitzenblum E. (2008) Pulmonary hypertension in COPD. Eur Respir J 32 : 1371-1385.

Corradi M, Montuschi P, Donnelly LE, Pesci A, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(4):854-8.

Culpitt SV, Rogers DF, Shah P,2003. Impaired inhibition by dexamethasone of cytokine release by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J RespirCrit Care Med ;167:24—31.

D

Dalle-Donne I., Aldini G., Carini M., Colombo R., Rossi R., Milzani A. (2006) Protein carbonylation, cellulardysfunction, and disease progression. J Cell Mol Med 10:389–406.

Damiano VV, Tsang A, Kucich U, Abrams WR, Rosenbloom J, Kimbel P, Fallahnejad M,Weinbaum G. Immunolocalization of elastase in human emphysematous lungs. J Clin Invest1986;78:482-493.

Delves PJ, Roitt IM. 2000.The immune system. First of two parts. N Engl J Med ;343:37—49.

Dr. Salim Trad, Dr. Anne-Laure Brun, Adrien Flahault.2013. Collège National des Enseignants de Médecine Interne.

Drost EM., Skwarski KM., Sauleda J., Soler N., Roca J., Agusti A., MacNee W. (2005) Oxidative stress and airway nflammation in severe exacerbations of COPD. Thorax 60:293–300.

Duszyk M. Regulation of anion secretion by nitric oxide in human airway epithelial cells. Am JPhysiol Lung Cell Mol Physiol 2001;281:L450-457.

E

E.Marchand. G. Maury.2012.Évaluation du COPD Assessment Test (CAT) chez des patients BPCO en état stable.Revue des Maladies Respiratoires.29:391-397.

Eidelman D, Saetta MP, Ghezzo H, Wang NS, Hoidal JR, King M, Cosio MG. Cellularity of thealveolar walls in smokers and its relation to alveolar destruction. Functional implications. Am Rev RespirDis 1990;141:1547-1552.

Ekbom A., Brandt L., Granath F., Lofdahl CG., Egesten A. (2008) Increased risk of both ulcerative colitis and Crohn's disease in a population suffering from COPD. Lung 186 : 167 – 172.

Eriksson S. (1965) Studies in α1 antitrypsin deficiency. Acta Med Scand 177(suppl): 432.Escamilla R. 2013.Confirmation du diagnostic, évaluation de la sévérité, bilan des comorbidités. ; 135(5) : 361-364.

F

Feghali-Bostwick CA, Gadgil AS, Otterbein LE, et al. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:156—63.

Feldman C., Anderson R., Kanthakumar K., Vargas A., Cole PJ., Wilson R. (1994) Oxidant-mediated ciliarydysfunction in human respiratory epithelium. Free Radic Biol Med. 17(1):1-10.

Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzo H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation toemphysema in smokers. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1666-1672.

Fonseca-Alaniz, M.H.; Takada, J.; Alonso-Vale, M.I.; Lima, F.B. Adipose tissue as an endocrine organ: From theory to practice. J. Pediatr. 2007, 83 (Suppl. 5), S192–S203. 12

Foronjy R., Alison W., D'Aarmiento J. (2008) The pharmokinetic limitations of antioxidant treatment of COPD. Pulm Pharmacol Ther 21(2):370–379.

Fujisawa T., Velichko S., Thai P., Hung LY., Huang F., Wu R. (2009) Regulation of airway MUC5AC expression by IL-1beta and IL-17A; the NF-kappaB paradigm. J Immunol. 183(10):6236-43.

G

Gadek JE., Fells GA., Zimmerman RL.,Rennard SI., Crystal RG. (1981) Antielastases of the human alveolar structures. Implications for the protease antiprotease theory of emphysema. J Clin Invest. 68(4):889–898.

Gaëlle Rémy. Mécanismes contrôlant la réponse IL-17 au cours de la BPCO et des atteintes intestinales associées à l'exposition à la fumée de cigarette. Médecine humaine et pathologie.Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2014. Français. <NNT : 2014LIL2S035>. <tel-01146000>

Gaetano C , Casolari1 P,Barczyk A, Andrew L, Durham, Di Stefano A, Adcock I. 2016.COPD immunopathology. SeminImmunopathol. 38:497–515

Garey KW, Neuhauser MM, Robbins RA, Danziger LH, Rubinstein I. Markers of inflammation in exhaled breath condensate of young healthy smokers. Chest. 2004;125(1):22-6.

Gayan-Ramirez G, Janssens W, Decramer M. Physiopathologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive 2011:13.

Gayan-Ramirez G., Janssens W., Decramer M. 2012.Physiopathologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-030-A-12.

Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1995; 333(4):214-21

Girard C, Dalmas JP, Lehot JJ. NO : rôle physiologiqueet intérét thérapeutique. in Anesthésie-RéanimationPratique, n° **61** avril 1995.

Giraud F., Roche N., Huchon G. 2009.Prise en charge et traitement à l'état stable de la BPCO. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Pneumologie, 6-030-A-14.

Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Available from:http://www.goldcopd.org

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2015.http://goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=989

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis,management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2005 (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop).http://goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=989

Grumelli S., Corry DB., Song LZ., Song L., Green L., Huh J., Hacken J., Espada R., Bag R., Lewis DE., Kheradmand F. (2004) An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease andemphysema. PLoS Med. 1:e8.

H

Halliwell B., Poulsen B., Henrik E. (2006) Cigarette smoke and oxidative stress. Berlin: Springer.

Halwani R, Al-Muhsen S, Hamid Q (2013) T helper 17 cells in airway diseases: from laboratory bench to bedside. Chest 143: 494–501.

Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, De Melker RA : Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht. J Epidemiol Community Health 1998 ; 52 : 120-5

H.Belguendouz, D. Messaoudene , D. Hartani , L. Chachoua , M.L. Ahmedi , K. Lahmar-Belguendouz , O. Lahlou-Boukoffa, C. Touil-Boukoffa.2008.Effet de la corticothérapie sur la production des interleukines 8, 12 et du monoxyde d'azote au cours des uvéites Behçet et idiopathique. 31:387-395.

Harju T., Kaarteenaho-Wiik R., Soini Y., Sormunen R., Kinnula VL. (2002) Diminished immunoreactivity of gammaglutamylcysteinesynthetase in the airways of smoker's lung. Am J Crit Care Med. 166(5) :754 -759.

Hibbs JB Jr. Nitic oxide a cytotoxic activated macrophageeffector mecanism causing selective metabolic inhibitionn targett cells. J Immunol 1987 ; **138** : 550-65.

Hillas G, Kostikas K, Mantzouranis K, Bessa V, Kontogianni K, Papadaki G, et al. Exhaled nitric oxide and exhaled breath condensate pH as predictors of sputum cell counts in optimally treated asthmatic smokers. Respirology. 2011 juill;16(5):811-8.

Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. Thorax 2000: 55(1): 32-38.

Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004;350:2645—53.

Hogman M, Frostell CG, Hedenstrom H, Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates adult human bronchial tone. Am Rev Respir Dis 1993;148:1474-1478.

I

Imai K, Mercer BA, Schulman LL, Sonett JR, D'Armiento JM. Correlation of lung surface area toapoptosis and proliferation in human emphysema. Eur Respir J 2005;25:250-258.

Institut de Veille Sanitaire. Aide-mémoire : Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Juin2006. http://www.invs.sante.fr/surveillance/bpco/default.htm

J

Jain B, Rubinstein I, Robbins RA, Leise KL, Sisson JH. Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide. Biochem Biophys Res Commun 1993;191:83-88.

K

Kasahara Y, Tuder RM, Taraseviciene-Stewart L, Le Cras TD, Abman S, Hirth PK, Waltenberger J, Voelkel NF. Inhibition of vegf receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. J Clin Invest 2000;106:1311-1319

Kalathil SG, Lugade AA, Pradhan V,Miller A, Parameswaran GI, Sethi S, Thanavala Y (2014) T-regulatory cells and programmed death 1+ T cells contribute to effector T-cell dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 190:40–50.

Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, et al. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:609-612.

Kirkham PA., Caramori G., Casolari P., Papi AA., Edwards M., Shamji B., Triantaphyllopoulos K., Hussain F., Pinart M., Khan Y., Heinemann L., Stevens L., Yeadon M., Barnes PJ., Chung KF., Adcock IM. (2011) Oxidative stressinducedantibodies to carbonyl-modified protein correlate with the severity of chronic obstructive pulmonarydisease. Am. J. Crit. Care Med. 184(7) : 796-802.

KLEIN, M. (2014).Évaluation pragmatique du programme de dépistage de la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive en région Lorraine.Mémoire Master. Intervention en promotion de la santé.Université de Lorraine,2p

Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ, Drazen J, Gaston B, Sugarbaker D, Stamler JS. Nitric oxidesynthase in human and rat lung: Immunocytochemical and histochemical localization. Am J Respir Cell Mol Biol 1993;9:371-377.

L

Lange P, Marott JL, Vestbo J. 2012.Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. American journal of respiratory and critical care medicine.186 (10): 975-981.

L. Le Guennec, V. Pestre, L. Mouthon.2012. La bronchopneumopathie chronique obstructive : une maladie auto-immune ?Revue des Maladies Respiratoires 29, 557—565.

Le moniteur des pharmacies. La BPCO. Cahier II formation 2010 ; 2849, p.614 Li CG, Rand MJ. Evidence that part of the nanc relaxant response of guinea-pig trachea to electrical field stimulation is mediated by nitric oxide. Br J Pharmacol 1991;102:91-94.

Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S. Chronic obstructive pul-monary disease : current burden and future projec-tions. Eur Respir J 2006; 27:397-412.

Loukides S, Kharitonov S, Wodehouse T, Cole PJ, Barnes PJ. Effect of arginine on mucociliary function in primary ciliary dyskinesia. Lancet 1998;352:371-372.

M

Mac Micking JD, Nathan C, Hom G, et al. Altered responses to bacterial infection andendotoxic shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase. Cell 1995 ; 81 : 641-50.

MacNee W. (2005) Treatment of stable COPD: antioxidants. Eur Respir Rev 14:12–22.

Magnussen H, Watz H, Kirsten A, 2014. Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale. Respiratory medicine.108 (4):593-599.

Malhotra D., Thimmulappa R., Navas-Acien A., Sandford A., Elliott M., Singh A., Chen L., Zhuang X., Hogg J., Pare P.,Tuder RM., Biswal S. (2008) Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary diseaselungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. Am J Respir Crit Care Med. 178(6):592-604.

Maritz GS. Maternal nicotine exposure during gestation and lactation of rats induce microscopicemphysema in the offspring. Exp Lung Res 2002;28:391-403.

McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y.2015. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews.2: CD003793.

McIntyre NR : Chronic obstructive pulmonary disease management : the evidence base. Respir Care 2001 ; 46 : 1294-303

Mehta H, Nazzal K, Sadikot RT.2008. Cigarette smoking and innate immunity. Inflamm Res ;57:497—503.

Medical Research Council Working Party : Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1981 ; 1 : 681.6.

Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. EurRespir J 2007: 30(6): 1180-1185.

Michaeloudes C., Suukar MB., Khorosani NM., Bhavsar PK., Chung KF. (2011) TGF-β regulates Nox4, MnSOD andcatalase expression, and IL-6 release in airway smooth muscle cells. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol.300(2):L295-L304.

Moncada S, Palmer rm, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev 1991 ; **43** : 109-42

Montes de Oca M., Rassulo J., Celli BR. (1996) Respiratory muscle and cardiovascular function during exercise invery severe COPD. Am J Respir Crit Care Med. 154 : 1284-1289.

Morris DG, Huang X, Kaminski N,2003. Loss of integrin alpha(v beta6-mediated TGF-beta activation causes Mmp12-dependent emphysema. Nature;422:169—73.

Murray CJ.,Lopez AD. (1997) Alternative projection of mortality by cause 1990-2020 : global burden of disease study. Lancet 349:1498-1504.

N

Nathan C. Nitric oxide a secretory product of mammalian cells. FASEB J, 1992, 6, 3051-64.

Nathan C, Shiloh MU: Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97: 8841-8

Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A : The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. Arch Intern Med 1999 ; 159 : 2437-42

Nishimura, S.; Manabe, I.; Nagasaki, M.; Eto, K.; Yamashita, H.; Ohsugi, M.; Otsu, M.; Hara, K.; Ueki, K.; Sugiura, S.; Yoshimura, K.; Kadowaki, T.; Nagai, R. CD8 + effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. Nat. Med. 2009, 15, 914–920

Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group : Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med 1980 ; 93 : 391-8. 2

P

Papaioannou AI, Koutsokera A, Tanou K, Kiropoulos TS, Tsilioni I, Oikonomidi S, et al. The acute effect of smoking in healthy and asthmatic smokers. Eur. J. Clin. Invest. 2010 févr;40(2):103-9

Paredi P., Kharitonov SA., Leak D., Ward S., Cramer D., Barnes PJ. (2000) Exhaled ethane, a marker of lipidperoxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 162:369–373.

Pascaline Clerc. Etude des effets mitochondriaux du monoxyde d'azote :Régulation de l'oxydation phosphorylante et de la transition de perméabilité. Biochimie [q-bio.BM]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2006. Français.

Petrache I, Natarajan V, Zhen L, Medler TR, Richter A, Berdyshev EV, Tuder RM. Ceramidecauses pulmonary cell apoptosis and emphysema: A role for sphingolipid homeostasis in themaintenance of alveolar cells. Proc Am Thorac Soc 2006;3:510.

Plan de vaccination suisse 2016, p 19-20. http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/index.html?lang=fr. Accès le 30 avril 2017.

Q

Qaseem A, Snow V, Shekelle P.2007. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Annals of internalmedicine. 147 (9) :633-638

Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, PeslinR,Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory _ ows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, EuropeanCommunity for Steel and Coal. Of_ cial Statement of the European Respiratory Society. EurRespir J Suppl 1993;16:5-40.

R

R.Khelafi & F.Skander . Epidémiologie de la BPCO dans la wilaya d'Alger – Rev.mal.resp. vol.28, janv. 2011,n°1

Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. 1990. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. Proc NatlAcadSci USA 87 : 10043-10047.

Roche N., Zurcick M., Vergnenègre A., Huchon G., Neukinch F. Données récentes sur la prévalence de la BPCO en France BEH thématique 27-28 juillet 2007.

RoosAB, Sandén C,MoriM, Bjermer L, StampfliMR, Erjefält JS (2015) IL-17A is elevated in end-stage chronic obstructive pulmonary disease and contributes to cigarette smoke-induced lymphoid neogenesis. Am J Respir Crit Care Med 191:1232–1241.

Rossaint R, Falke KJ, Lopez F et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1993 ; **328** : 399-405.

Russell RE, Thorley A, Culpitt SV,2002. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases. Am J Physiol ;283:L867—73.

S

Saetta M, Mariani M, Panina-Bordignon P,2002. Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J RespirCrit Care Med;165:1404—9

Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000: 161(5): 1608-1613.

Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP : Hospital and 1 year survival of patients admitted to ICU with an acute exacerbation of COPD. JAMA 1995 ; 274 : 1852-7. 13

Shaheen SO, Barker DJ, Holgate ST. Do lower respira-tory tract infections in early childhood cause chronic obstructive pulmonary disease? Am J Respir Crit Care Med 1995: 151(5): 1649-1651; discussion 1651-1642

Shapiro SD. 1999.The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. Am J RespirCrit Care Med;160:S29—32.

Shapiro SD. Evolving concepts in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 2000;21:621—32.

Schini V, Vanhoutte PM. Inhibitors of calmoduline impair the constitutive but not the inducible nitric oxide synthetase activity in the rat aorta. J Pharmacol Exp Ther 1992 ; **261** (2) : 553-9.

Siddiqi A., Berim I., Nabi H., Berenson CS., Sethi S. (2009) Association of impaired mucociliary clearance withoccurrence of exacerbations in COPD Am J Respir Crit Care Med 179 : A5350.

Sommer J, Rieder-Nakhlé A, Gache P.2007. L'intervention brève motivationnelle au cabinet du médecin de premier recours. Revue medicalesuisse.No 126.

Su Y, Han W, Giraldo C, De Li Y, Block ER. Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol 1998; 19(5):819-25.

Swanney MP, Ruppel G, Enright PL,2008. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. Thorax; 63 (12): 1046-1051.

Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. Thorax. Dec 2008;63(12):1046-1051.

T

Thiemermann C. Inhibition des synthases de monoxyde d'azote dans la défaillance circulatoire : effet bénéfique ou délétère ? Med Sci 1995 ; 11 : 1643-51.

Thomas Similowski.01/03/2004.la bronchopneumopathie chronique obstructive.Jeanphilippe drenne.2eme édition.JohnLibbey Eurotext.261.pathologie science formation.

U

Ulrik CS, Lange P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. Am J RespirCrit Care Med 1994: 150(3): 629-634.

V

Van der Vaart H, Postma DS, Timens W, ten Hacken NHT. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. Thorax. 2004 août;59(8):713-21.

Vanaudenaerde BM, Verleden SE, Vos R, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Geenens R, Van Raemdonck DE, Dupont LJ, Verbeken EK, Meyts I (2011) Innate and adaptive

interleukin- 17-producing lymphocytes in chronic inflammatory lung disorders.Am J Respir Crit Care Med 183:977–986.

Ventilation non invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu).3eConférence de consensus organisée conjointement par la SFAR, la SPLF, et la SRLF.12 octobre 2006, Paris, Institut Montsouris.

W

Watz H, Kirsten A, 2014. Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale. Respiratory medicine.108(4):593-599.

Wang Z, Zheng T, Zhu Z, et al. Interferon gamma induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung. J Exp Med 2000;192:1587—600.

Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH,2013. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. The Lancet. Respiratory medicine.1 (3) :199-209.

Weitzenblum E., CanuetE.,Kessler R., Chaouat A.2009. Exploration fonctionnelles respiratoires dans la BPCO. Presse Médicale (Elsevier Masson SAS) ; 38 : 421-431.

Y

Yamakage M, Hirshman CA, Croxton TL. Sodium nitroprusside stimulates ca2+ -activated k+

channels in porcine tracheal smooth muscle cells. Am J Physiol 1996;270:L338-345

Yende S., Waterer GW., Tolley EA., Newman AB., Bauer DC., Taaffe DR., Jensen R., Crapo R., Rubin S., Nevitt M.,Simonsick EM., Satterfield S., Harris T., Kritchevsky SB. (2006) Inflammatory markers are associated withventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects.Thorax 61 : 10-16.

Yokohori N, Aoshiba K, Nagai A. Increased levels of cell death and proliferation in alveolar wallcells in patients with pulmonary emphysema. Chest 2004;125:626-632.

GLOSSAIRE :

Bronchodilatateur : *médicament le plus souvent administré par inhalation, qui dilate (ouvre) les bronches en relâchant leur muscles*

Comorbidité : *maladie chronique associée à la BPCO, qu'elle soit ou non directement liée à elle.*

Corticoïde : *médicament anti-inflammatoire pouvant être administré en inhalation (traitement au long cours, associé à des bronchodilatateurs) ou par voie orale(en cas d'exacerbation)*

Cyanose *: Coloration mauve ou bleutée de la peau due à la présence d'un taux anormalement élevé (supérieur à 50 grammes par litre de sang) d'hémoglobine non oxygénée dans les vaisseaux capillaires de la peau et qui prédomine sur les ongles et les lèvres.*

Dyspnée : *manque de souffle, difficulté à respirer*

Expectoration *(ou crachat) correspond à un rejet de sécrétions bronchiques.*

Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) ou spirométrie *:*
Est l'examen principal qui détermine une BCPO et permet de préciser le stade de la maladie. Cela consiste en une exploration du souffle afin de mesurer le degré d'obstruction des bronches el les volumes pulmonaires.

Hémoptysie : *est un rejet de sang rouge sous glottique au cours d'un effort de toux*

Hypoxémie : *manque d'oxygène dans le sang*

Le trouble ventilatoire obstructif de la BPCO :
Le diagnostic de trouble ventilatoire obstructif est fondé sur la spirométrie avec la mesure du volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF). Le trouble ventilatoire obstructif de la BPCO est défini par un rapport VEMS/CVF < 70 % après administration d'un bronchodilatateur.

Réhabilitation respiratoire :
La réhabilitation est un ensemble de moyens proposés au patient atteint d'une maladie respiratoire chronique pour réduire le handicap et améliorer la qualité de vie. La réhabilitation a pour objectif principal de maintenir dans la durée un niveau d'activités physiques quotidiennes jugé nécessaire à la santé physique et psychique du patient, de façon à diminuer les conséquences systémiques de la maladie et les coûts de santé.

ANNEXE

Annexe 1 : L'alpha 1 anti-trypsine AAT :

Également connue comme une alpha 1 protéase inhibitrice, l'alpha 1 anti-trypsine est une protéine sérique produite par le foie et normalement retrouvée dans les poumons. Elle est également produite par les macrophages alvéolaires et les monocytes du sang périphérique. Elle est codée par un seul gène situé sur le chromosome 14. Son rôle principal est l'inhibition de l'élastase neutrophile qui est une glycoprotéine localisée dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles. Leur dégranulation par des facteurs chimiotactiques entraîne la libération d'hydrolase dont l'élastase neutrophile qui est capable de dégrader des constituants architecturaux de la matrice extra-cellulaire tel que l'élastine ou le collagène de type IV. Dans des circonstances normales, l'activité de l'élastase neutrophile est étroitement contrôlée par des inhibiteurs naturels, principalement l'alpha 1 anti-trypsine. Dans certaines conditions pathologiques cet équilibre peut-être rompu en particulier quand le taux d'alpha 1 anti-trypsine est trop bas. L'excès d'élastase entraîne alors la dégradation de différents substrats à l'origine de troubles pathologiques dégénératifs et inflammatoires tels que l'emphysème.

Annexe 2 : Polymorphismes géniques :

De nombreux polymorphismes ont été associés chez les sujets fumeurs au développement d'une BPCO définie par un déclin accéléré de la fonction respiratoire. Les gènes identifiés incluent des gènes impliqués dans la réponse inflammatoire tels que l'interleukine 10 (IL10), l'interleukine 13 (IL13), le toll-like receptor 4 (TLR4), le TGF-beta ; le TIMP-2, une antiprotéase, ainsi que plusieurs protéases dont les métalloprotéases matricielles (MMP) 1 et 12 et la SERPINE2 aussi nommée Plasminogen Activator Inhibitor-1 ; des enzymes impliqués dans la défense anti-oxydante et la détoxification des xénobiotiques comme la Glutathion S Transférase et l'époxide hydrolase microsomale (mEPHX) ; des protéines impliquées dans le contrôle de la survie cellulaire et de l'apoptose comme p53, p21, Bcl2 .

De plus, certains polymorphismes ont été associés non seulement au développement d'un trouble ventilatoire obstructif irréversible mais aussi à celui de lésions anatomiques caractéristiques d'un emphysème pulmonaire, ces lésions ayant été appréciées de façon non invasive par le scanner dans la plupart des études. Des polymorphismes responsables d'une augmentation de l'expression du TNF-alpha, une cytokine pro-inflammatoire, et de la MMP-9, une enzyme protéolytique, ont été associés au développement de l'emphysème chez les sujets fumeurs, ainsi que des polymorphismes responsables d'une perte de fonction de l'hèmeoxygénase- 1, une puissante enzyme anti-oxydante, et de l'époxide hydrolase microsomale

Annexe 3: Taux de mortalité BODE :

Score BODE	Mortalité à 1 an	Mortalité à 2 ans	Mortalité à 4 ans
0-2	2%	6%	19%
3-4	2%	8%	32%
4-6	2%	14%	40%
7-10	5%	31%	80%

Annexe4: Score CAT (COPD Assessment Test)

								Points
Je ne tousse jamais	0	1	2	3	4	5	Je tousse tout le temps	
Je n'ai pas du tout de glaires (mucus) dans les poumons	0	1	2	3	4	5	J'ai les poumons entièrement encombrés de glaires (mucus)	
Je n'ai pas du tout la poitrine oppressée	0	1	2	3	4	5	J'ai la poitrine oppressée	
Quand je monte une cote ou une volée de marches je ne suis pas essoufflé(e)	0	1	2	3	4	5	Quand je monte une cote ou une volée de marches je suis très essoufflé(e)	
Je ne suis pas limité(e) dans mes activités chez moi	0	1	2	3	4	5	Je suis très limité(e) dans mes activités chez moi	
e ne suis pas inquiet(e) quand je quitte la maison en dépit de mes problèmes pulmonaires	0	1	2	3	4	5	je suis inquiet(e)quand je quitte la maison en raison de mes problèmes pulmonaires	
Je dors bien	0	1	2	3	4	5	Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires	
Je suis plein(e) d'énergie	0	1	2	3	4	5	Je n'ai pas d'énergie du tout	
	0	1	2	3	4	5	**Score total**	

Annexe 5: Exploration fonctionnelles respiratoires :

La spirométrie :

La spirométrie mesure les volumes d'air mobilisés par les mouvements respiratoires et les débits ventilatoires.

Le trouble ventilatoire obstructif (TVO) se dépiste par la réalisation d'une courbe débit/volume forcée (avec mesure du VEMS et de la capacité vitale forcée – CVF -) associée à la manœuvre de la capacité vitale lente (CVL).

La manœuvre de capacité vitale lente permet de mesurer les volumes mobilisables (capacité vitale lente, capacité inspiratoire, volume de réserve inspiratoire et volume de réserve expiratoire).

Ces deux mesures, VEMS/CVF et VEMS/CVL, sont le plus souvent égales ou très proches, mais peuvent parfois être différentes notamment chez le patient porteur d'un trouble ventilatoire obstructif important.

Le rapport VEMS/CV est exprimé en pourcentage. La référence (ou norme) de ce paramètre n'est pas fixe mais diminue avec l'âge.

Sur un rapport EFR figure obligatoirement la référence (ou norme) du rapport VEMS/CV calculée en fonction de l'âge et du sexe.

Annexe 6 : Diagnostic différentiel :

Asthme	Début dans l'enfance, variation journalière des symptômes, prédominant la nuit, atopie, histoire familiale
Insuffisance cardiaque gauche	Facteurs de risque. Anamnèse (orthopnée, nycturie, etc.…), cardiomégalie et redistribution vasculaire à la radiographie du thorax, pas d'obstruction des voies aériennes
Bronchiectasies	Expectorations purulentes et abondantes (au-delà de la simple bronchite chronique). Identifiables au CT-scan à haute résolution
Tuberculose	Contexte épidémiologique (migrants, HIV, etc..). Survient à tout âge, infiltrat à la radiographie du thorax
Hypertension artérielle pulmonaire	Dyspnée inexpliquée, hypotension ou syncopes à l'effort. Dépistage par l'échocardiographie et confirmation par cathétérisme cardiaque droit.
Bronchiolite oblitérant	Très rare. Survient à un plus jeune âge, non fumeurs, dans un contexte spécifique ; après transplantation pulmonaire ou de moelle osseuse, polyarthrite rhumatoïde

Annexe 7 : Traitements médicamenteux

Molécules, effets, effets secondaires et doses des principaux médicaments disponibles en Suisse pour la BPCO (Global initiative for chronic obstructive lung disease ;2016)

Médicaments	Effet	Effet II	Exemples de molécules	Indication
Beta-agonistes à courte durée d'action (SABA)	Relâchement de la musculature des voies aériennes Améliorent les symptômes, la capacité à l'effort et les débits exp	Tachycardie sinusale, tremblement, hypokaliémie, tachyphylaxie	Salbutamol (Ventolin®) 20µg, 3-4x/j Terbutaline (Bricanyl®) 500µg, 3-4x/j	En réserve, stade A
Beta-agonistes à longue durée d'action (LABA)	Idem, diminuent le nombre d'exacerbation	idem	Formotérol (Foradil®) 12µg 2x/j Salmétérol (Serevent®) 50µg 2x/j Indicaterol (Onbrez®) 150-300µg 1x/j	(A), B, C, D
Anti-cholinergiques à courte durée d'action (SAMA)	Blocage de l'effet de l'acétylcholine sur les récepteurs muscari-niques	Sécheresse buccale, glaucome, symptômes prostatiques, tr. cardiaques ?	Ipratropium (Atrovent®) 250µg 3-4x/j	En réserve, stade A
Anti-cholinergiques à longue durée d'action (LAMA)	Idem Améliorent les symptômes, la capacité à l'effort et les débits exp. diminuent le	idem	Tiotropium (Spiriva®) 18µg 1x/j	(A), B, C, D

	nombre d'exacerbations			
Anti-cholinergiques à longue durée d'action (LAMA) et beta-agoniste de longue durée d'action (LABA)			Indacaterol/glycopyrronium (Ultibro®) 110/50µg 1x/j	
Traitements combinés (ICS + LABA)			Fluticasone + salmétérol (Seretide®) 500/50 µg 2x/j Budenoside + formoterol (Symbicort®, Vannair®) 200/6 2x2push/j Vilanterol/fluticasone (Relvar®) 92/22µg 1x/j	C, D
Inhibiteurs de la phosphodiestérase 4	Réduction de l'inflammation par inhibition de la dégradation de l'AMP cyclique intra-cellulaire	Nausées, douleurs abdominales, tr. sommeils, céphalées	- Roflumilast 500 µg 1x/j	C, D en 2ème intention

Annexe 8: Sites d'expression et rôles des NOS :

Nom	Organe/Tissu	Expression	Rôles
NNOS ou NOS1	Cerveau, système nerveux périphérique Rétine Muscle squelettique Poumon Pancréas Estomac antérieur	Neurones Cellules photo réceptrices Cellules épithéliales Ilots de Langerhans Muqueuse gastrique	Module réponse au glutamate Plasticité synaptique Neurotransmetteur dans le tractus gastro-intestinale Relâchement du sphincter
INOS ou NOS2	Os Foie Vaisseaux sanguins Cerveau Sang	Macrophages,lymphocytes Neutrophiles Ostéoblastes Cellules de Kupffer, hépatocytes Cellules musculaires lisses Cellules macrogliales et microgliales Plaquettes iNOS exprimées spontanément : cellules épithéliales et plaquettes	Réponse non spécifique aux microorganismes Réponse inflammatoire
ENOS ou NOS3	Vaisseaux sanguins Hippocampe, cervelet Sang Cœur Poumon (nouveau-né) Rein	Endothélium Cellules pyramidales Plaquettes Myocytes Cellules épithéliales Alvéolaires	Régule flux et pression sanguine Inhibe l'activation des plaquettes

Annexe 9: Matériel non biologiques

Appareillage	**Verrerie et matériel utilisés**	**Produits et réactifs**
-Agitateur magnétique -Balance -Centrifugeuse -PH mètre -Réfrigérateur -Spectrophotomètre	-Becher -Barreau magnétique -Cuve de spectrophotomètre -Eppendorfs -Erlenmeyer . -Micropipettes (de 20-200ul et de 100-1000ul) - Pointes	-KCL -KH2PO4 -NaCL -Na2HPO4 -Griess A(Sulfanilic acid) -Griess B(Alpha-naphythylamine)

Annexe 10

Fiche de renseignements BPCO

***N° de Patient*……*N° de dossier* ……. *Date*…….……..…**

Données personnelles

Nom……Prénom…….. Sexe F / M Age ……..ans

Adresse……

Fonction ……

Prélèvement effectué lors de la : 1ère consultation ☐ Contrôle ☐ Exacerbation ☐

Fumeur : actif ☐ passif ☐ Fumeur depuis l'âge de ……..ans

Clinique

BPCO confirmée depuis …… ans Exacerbations fréquent Oui ☐ Non ☐

Emphysème Oui ☐ Non ☐ Spirométrie Oui ☐ Non ☐

Pathologies associées Allergie respiratoire ☐ asthme ☐ Bronchite chronique ☐

Antécédents personnels : HTA ☐ Cardiopathie ☐ diabète ☐ syndrome métabolique ☐

Auto-immunité ☐ Tuberculose ☐ Dépression ☐ apnée du sommeil ☐

Autres :……

Evaluation

GOLD léger ☐ modéré ☐ sévère ☐ très sévère ☐

MMRC 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

BODE 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐

Physionomie :

Taille……cmPoids ……..KgBMI…….

Données spirométriques :

VEMS ……% VEMS/CV……..% CVF……%

Prise en charge thérapeutique :

Bronchodilatateur Non ☐ Oui ☐ Dose…… Depuis…… si non dernière prise fut ……

Corticoïde Non☐ Oui☐ Dose……. Depuis…… si non dernière prise fut ……

B2 adrénergique Non ☐ Oui☐ Dose……Depuis……si non dernière prise fut ……

Anticholinergique Non ☐ Oui ☐ Dose……Depuis……..si non dernière prise fut ……

Antibiotique Non ☐ Oui☐ Dose……Depuis……si non dernière prise fut…….

MelleDouaoui S



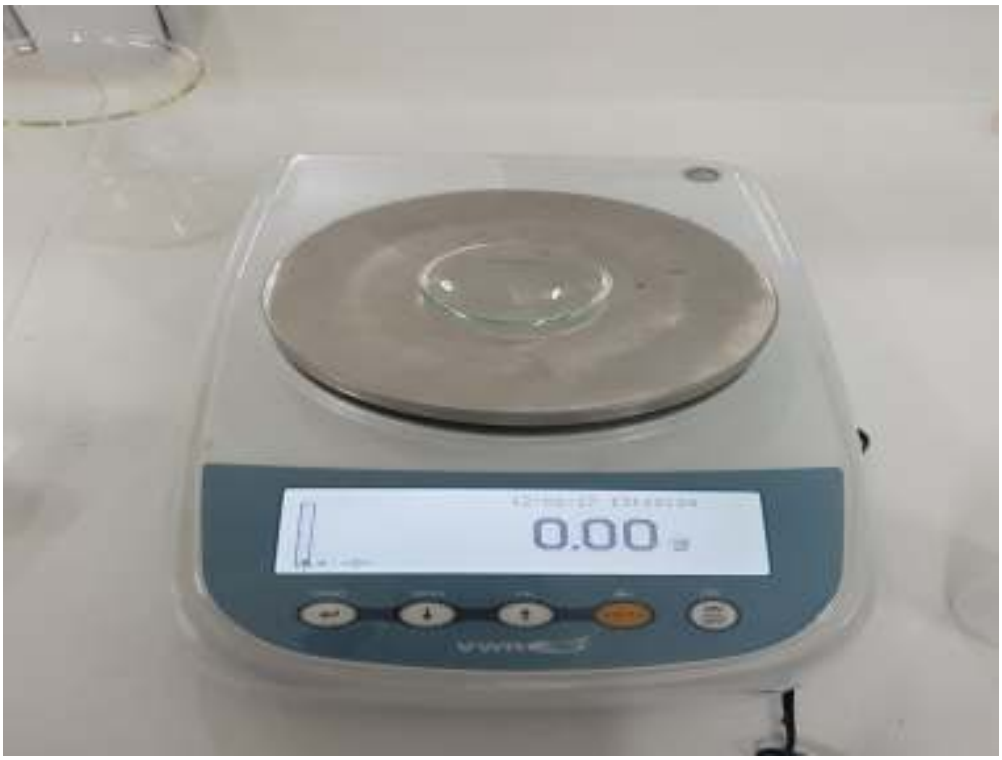
Un spectrophotomètre



Une centrifugeuse



PH mètre



Balance



Agitateur magnétique

ABSTRACT:

COPD is a slowly progressive chronic respiratory disease related to smoking, its evolution is marked by decompensations can lead to the vital prognosis of the patient and require hospitalization in resuscitation.

The aim of our work is to determine the residual nitrite level and to determine its role in this pathology.

We performed a case-control study (45 patients with COPD and 10 healthy people) in order to determine the nitrogen monoxide content according to the modified griess color method with the use of spectrophotometer at a wavelength λ=543nm.

A significance difference was found between the expression rate of residual nitrite in patients and controls with P value=0.0009, and this suggests that NO may contribute to the pathophysiology of COPD. We also carried out a series of analysis of association between the rate of expression of NO and other clinical-biological parameters (BMI, GOLD, CRP…...).

We found that the high residual nitrite level is associated with the severe stage of the pathology as well as exacerbations.

Finally, we can conclude that NO could be a good pro-inflammatory marker during COPD and also an essential bio-marker to assess the severity of the disease

ملخص

مرض الانسداد الرئوي المزمن هو مرض تنفسي مزمن ببطء يرتبط بالتدخين، ويظهر تطوره من خلال المعاوضة اللتي يمكن أن تؤدي إلى التشخيص الحيوي للمريض وتتطلب دخول المستشفى في الإنعاش.

والهدف من عملنا هو تقييم مصلحة فائدة تحديد البلازما من النيتريت المتبقية وتحديد دورها في الفيزيولوجيا المرضية .

أجرينا دراسة حالة السيطرة (45 مريضا مع مرض الانسداد الرئوي المزمن و 10 أشخاص اصحاء) من أجل تحديد مستوى أكسيد النيتريك باستخدام تقنية (طريقة غريس A و B) ويتم هذا الفحص من إلى الطيف عند طول موجة λ = 543 نانومتر.

تم العثور على فرق كبير بين معدل التعبير عن النتريت المتبقية عند المرضى و الأصحاء مع قيمة P = 0.0009 وهذا يشير إلى أن اول اكسيد النيتروجين يمكن أن يساهم في الفيزيولوجيا المرضية من مرض الانسداد الرئوي المزمن.

كما نفذنا أيضا سلسلة من التحليلات للربط بين معدل التعبير عن اول اكسيد النيتروجين وغيرها من المعايير السريرية والبيولوجية.

لقد وجدنا أن ارتفاع مستوى النتريت المتبقية يرتبط مع مرحلة حادة من الأمراض والتفاقم.

في النهاية، يمكن أن نستنتج أن اول اكسيد النيتروجين يمكن أن يكون عامل جيد لتشخيص مرض الانسداد الرئوي المزمن وأيضا عامل حيوي الحيوية لتقييم شدة المرض.